

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

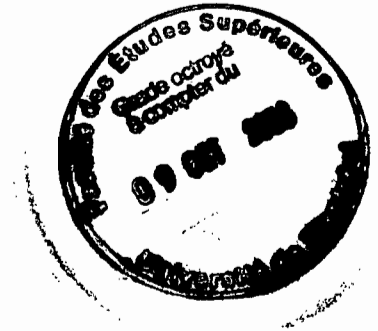
In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Impact de l'adhésion aux agents antihypertenseurs sur
l'incidence des maladies vasculaires cérébrales
en prévention primaire**

par

Fatima-Zohra Kettani



Médicaments et Santé des Populations

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicaments et Santé des Populations

Décembre 2007

© Fatima-Zohra Kettani, 2007

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Impact de l'adhésion aux agents antihypertenseurs sur
l'incidence des maladies vasculaires cérébrales en prévention primaire

présenté par :

Fatima-Zohra Kettani

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yola Moride, PhD, président-rapporteur
Sylvie Perreault, PhD, directeur de recherche
Louise Roy, MD, FRCPC, examinateur externe

Résumé

Contexte: L'efficacité des agents antihypertenseurs (AH) sur le risque d'événements cardiovasculaires majeurs a été démontrée dans les essais cliniques. Toutefois, près de la moitié des patients hypertendus n'adhèrent pas adéquatement au traitement AH dans la pratique quotidienne.

Objectif: Évaluer l'impact de l'adhésion aux agents AH sur la survenue de maladies vasculaires cérébrales (MVC) dans un contexte réel d'utilisation.

Méthodes: Une cohorte de 83 267 patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle a été reconstruite à partir des bases de données administratives de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec et de Med-Echo. Les sujets âgés de 45 à 85 ans, sans antécédents de maladie cardiovasculaire, et qui débutaient une nouvelle intention de traitement avec un agent AH entre 1999 et 2004 ont été inclus. Un devis cas-témoins niché dans la cohorte a été utilisé pour répondre à l'objectif de l'étude. Chaque cas de MVC a été apparié pour l'âge et la durée de suivi à au plus 15 témoins sélectionnés de façon aléatoire. L'adhésion aux agents AH a été calculée sous forme de ratio de possession du médicament, défini comme le nombre total de jours où le médicament a été dispensé sur une période donnée. Le taux d'incidence de MVC en relation avec l'adhésion au traitement AH a été estimé par des modèles de régression logistique conditionnelle ajustés pour le sexe, le statut socio-économique, le diabète, la dyslipidémie, l'occurrence d'une maladie cardiovasculaire durant le suivi et le score de maladie chronique.

Résultats: À l'instauration du traitement, l'âge moyen des patients était de 65 ans, 8.6% étaient diabétiques et 19.5% étaient dyslipidémiques. La proportion d'hommes dans la cohorte était de 37.3%. L'adhésion au traitement AH $\geq 80\%$ a diminué le risque de MVC de 22% (RR: 0.78; 0.70-0.87), comparativement à une adhésion de $< 80\%$. Le sexe masculin, la survenue de maladie cardiovasculaire durant le suivi et la dyslipidémie ont été retrouvés comme facteurs de risque de MVC.

Conclusion: Une haute adhésion aux agents AH est associée à une réduction significative du risque de MVC en prévention primaire, dans un contexte réel d'utilisation.

Mots-clés: Hypertension artérielle essentielle; maladies vasculaires cérébrales; agents antihypertenseurs; adhésion au traitement; efficacité dans un contexte réel; étude cas-témoins nichée dans une cohorte; base de données administratives.

Abstract

Aim: The benefits of antihypertensive (AH) drugs on the risks of major cardiovascular outcomes have been demonstrated in clinical trials. However, about one half of hypertensive patients do not adhere well to their prescribed AH therapy in actual practice.

Objective: To assess the impact of adherence to AH agents on the incidence of cerebrovascular disease (CD) in real-world practice.

Methods: A cohort of 83 267 patients with essential hypertension was reconstructed from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec and Med-Echo administrative databases. Subjects included were between 45 and 85 years old, initially free of cardiovascular disease, and newly treated for hypertension with AH agents, between 1999 and 2004. A nested case-control design was conducted to study cerebrovascular disease occurrence. Every case was matched for age and duration of therapy with up to 15 randomly selected controls. The adherence to AH drugs was measured in terms of the proportion of days' supply of medication dispensed over a defined period (i.e. the medication possession ratio). Conditional logistic regression models were performed to estimate the rate ratio of cerebrovascular disease associated to AH agent adherence, adjusting for sex, socio-economic status, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease occurrence during follow-up and chronic disease score.

Results: At cohort entry, the mean patient age was 65 years, 37.3% were male, 8.6% had diabetes, and 19.5% had dyslipidemia. High adherence ($\geq 80\%$) to AH drugs significantly decreased the risk of CD by 22% (RR: 0.78; 0.70-0.87) compared with lower adherence. Male gender, occurrence of cardiovascular disease during follow-up, and dyslipidemia were risk factors for CD.

Conclusion: High adherence to AH therapy is associated with a reduced risk of CD outside the context of clinical trials in primary prevention.

Keywords: Essential Hypertension, cerebrovascular disease, antihypertensive agents, pharmacologic adherence, effectiveness, nested case-control study, administrative databases.

Table des matières

Liste des figures	ix
Liste des tableaux	x
Liste des sigles et des abréviations	xi
Remerciements	xiv
Introduction	1
État des connaissances	4
1. Prévalence	5
2. Hypertension artérielle : définitions.....	5
3. Risque cardiovasculaire global	6
4. Facteurs de risque des maladies vasculaires cérébrales	7
4.1 Âge	7
4.2 Sexe	8
4.3 Ethnicité	8
4.4 Histoire familiale de maladie cardiovasculaire	8
4.5 Histoire personnelle d'événements cardiovasculaires	9
4.6 Hypertension artérielle	9
4.7 Diabète mellitus	10
4.8 Dyslipidémie	10
4.9 Habitudes de vie.....	11
4.10 Niveau socio-économique.....	12
5. Efficacité clinique des agents antihypertenseurs.....	12
5.1 Prévention primaire des maladies vasculaires cérébrales	12
5.2 Prévention secondaire des maladies vasculaires cérébrales.....	19
5.3 Méta-analyses de prévention primaire et secondaire	21
6. Recommandations canadiennes sur la prise en charge de l'hypertension artérielle	24

6.1 Messages-clés.....	24
6.2 Traitement de première intention de l'hypertension artérielle non compliquée	25
7. Observance du traitement.....	26
7.1 Observance dans les essais cliniques	28
7.2 Observance dans les études observationnelles.....	29
7.3 Déterminants de l'observance.....	33
7.4 Impact de l'observance sur les résultats cliniques	34
8. les biais des études pharmacoépidémiologiques	36
8.1 Biais de sélection.....	37
8.2 Biais d'information	38
8.3 Biais de confusion / Biais d'indication	40
8.4 Biais de “ temps immortel ”	42
9. Modification d'effet	42
Méthodologie	43
1. Objectifs de l'étude	44
1.1 Objectif principal	44
1.2 Objectif secondaire.....	44
2. Source de données.....	44
3. Définition de la cohorte.....	46
4. Devis de l'étude.....	49
4.1 Définition du cas-témoins niché dans une cohorte	49
4.2 Justification du devis.....	50
5. Critères d'évaluation principale (variable dépendante)	51
6. Exposition (variable indépendante)	51
7. Variables confondantes	52
8. Analyses des données.....	54
9. Calcul de la taille d'échantillon	56
10. Considérations éthiques	58

Article..... 59
Discussion..... 91
Conclusion..... 108
Bibliographie 111

Liste des figures

Figure 1: Devis d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte	xvii
--	-------------

Liste des tableaux

Tableau I : Incidence annuelle d'hospitalisations pour toutes les maladies cardiovasculaires et pour les maladies vasculaires cérébrales chez les Québécois âgés entre 45 et 85 ans^{4,149} **xix**

Tableau II : Taille d'échantillon requise pour l'évaluation du critère principal **xx**

Tableau III : Variation de l'association entre l'adhésion aux agents antihypertenseurs et les maladies vasculaires cérébrales, après ajustement pour les variables de confusion potentielles non mesurées (Analyse de sensibilité de Greenland)..... **xxi**

Tableau IV : Liste des codes diagnostiques CIM-9 des maladies vasculaires cérébrales **xxii**

Liste des sigles et des abréviations

AH, antihypertenseurs

ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

ANBP-2, Australian National Blood Pressure Study-2

ARA, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

ASCOT-BPLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm

BCC, Bloqueurs des canaux calciques

CAPP, Captopril Prevention Project

CDS, Chronic Disease Score

CIM-9, Classification internationale des maladies (9ème révision)

HCT, Hydrochlorothiazide

HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation,

HOT, Hypertension Optimal Treatment

HTA, Hypertension artérielle

ICD-9, International Classification of Disease (9th revision)

IECA, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

LIFE, Losartan Intervention For Endpoint

Med-Echo, Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

MOSES, Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for Secondary Prevention

MPR, Medication Possession Ratio

MRC, Medical Research Council

MVC, maladie vasculaire cérébrale

NORDIL, Nordic Diltiazem

PROGRESS, Perindopril pROtection against REcurrent Stroke Study

RAMQ, Régie de l' Assurance Maladie du Québec

SCOPE, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly

SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program

STOP, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension

STOP-2, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2

SYST-EUR, Systolic Hypertension in Europe

UKPDS, UK Prospective Diabetes Study

VALUE, Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

A la mémoire de mon père,

A Sami...

Remerciements

Je tiens en premier lieu à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de projet, Docteur Sylvie Perreault, PhD, pour m'avoir proposé ce sujet de recherche, et pour l'excellence de sa supervision, son dynamisme, ses encouragements permanents et son soutien sous tous rapports qui m'ont permis de mener à bien ce travail. A Sylvie, je dis merci d'avoir cru en mes capacités; Ce fut pour moi un réel privilège et surtout un grand plaisir de travailler à vos côtés.

J'aimerais remercier sincèrement Docteur Yola Moride, PhD et Docteur Louise Roy, MD néphrologue, de l'honneur qu'elles me font de juger ce travail.

Je remercie vivement Docteur Anick Bérard, PhD, membre de mon comité aviseur, pour ses commentaires pertinents et son temps. Je remercie également Docteur Robert Coté, MD neurologue, pour sa précieuse collaboration et ses corrections lors de la rédaction de l'article.

Je ne saurais par ailleurs taire l'aide considérable apportée par M^{me} Alice Dragomir, MSc, pour réaliser la programmation informatique. Un grand merci surtout pour sa disponibilité et son amitié. Je remercie également toutes mes autres collègues et amies rencontrées à la maîtrise : Anne, Faranak, Julie, Karine, Laura, Marie-Christyne, Marie-Claude et Marie-Josée, qui ont été d'un soutien inestimable durant ma grossesse et après la naissance de Sami. Je leur souhaite à toutes une bonne continuation dans leur vie professionnelle et personnelle.

Ce travail n'aurait pu se concrétiser sans certains appuis financiers. Je remercie donc les Instituts de Recherche en Santé du Canada qui ont financé ce projet de recherche et le Groupe de Recherche sur l'Utilisation du Médicament qui m'a octroyé une bourse de formation.

Sur une note plus personnelle, je tiens à témoigner ma profonde gratitude à ma mère et à mes frères qui ont toujours su croire en moi et m'encourager dans les moments les plus difficiles. Finalement, et non des moindres, je remercie mon mari, Afif, pour son tendre soutien et sa patience inébranlable. Merci de me donner sans cesse l'envie de persévérer!

Introduction

Les maladies vasculaires cérébrales représentent l'une des principales causes de mortalité et d'invalidité dans le monde.¹ Au Canada, elles arrivent en quatrième position parmi les causes de décès.² La morbidité qui leur est associée est particulièrement frappante. Sur 100 personnes ayant subi une MVC, 25 se rétablissent avec une déficience mineure, 40 souffrent d'une incapacité modérée ou grave et 10 ont un handicap si important qu'elles nécessitent des soins de longue durée, voire à vie.² Les répercussions économiques des MVC sont tout aussi considérables puisque elles engendrent des dépenses annuelles de 2.7 milliards de dollars pour l'économie canadienne.² Dans ce contexte, la prévention d'un premier épisode de MVC s'avère d'une importance capitale surtout lorsque l'on sait que plus de 70% des MVC sont des premiers événements.³

Plusieurs facteurs contribuent au développement de MVC dont le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme ou l'obésité,^{3,4} mais l'hypertension artérielle demeure sans contredit le facteur de risque modifiable le plus important des MVC.³ Le risque relatif général de MVC ajusté selon l'âge chez les hypertendus est d'environ trois, comparativement aux normotendus.⁵ Par ailleurs, ce risque s'accroît avec une élévation, systolique ou diastolique, de la pression artérielle.⁶ L'HTA est fortement prévalente au sein de la population canadienne, affectant 22% des adultes.^{7,8} En plus de devoir modifier les habitudes de vie, une pharmacothérapie est souvent requise. Plusieurs traitements sont disponibles pour réduire la pression artérielle, tels que les diurétiques, les β -bloquants, les bloqueurs des canaux calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine. Mais au-delà de leurs propriétés antihypertensives, ces médicaments tirent leurs bénéfices majeurs de leur capacité à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, démontrée dans le cadre de nombreux essais cliniques randomisés, aussi bien en prévention primaire que secondaire.⁹⁻¹¹ En particulier, les agents AH diminuent d'environ 30 à 40% le risque d'un premier épisode de MVC.^{9,10}

Malgré les évidences cliniques, le contrôle de la pression artérielle au sein de la population générale demeure faible.¹² Au Canada, seuls 13% des individus chez qui une

hypertension a été diagnostiquée ont des valeurs de pression artérielle égale à l'objectif visé.^{7,8} L'utilisation sous-optimale du traitement AH contribuerait à ce problème.^{13,14} En effet, l'adhésion au agents AH, définie par la prise de $\geq 80\%$ des doses prescrites,¹⁵ varie de 52% à 74% un an après l'instauration de la thérapie.¹⁶ La persistance au traitement AH est également limitée, près de la moitié des patients arrêtant leur traitement deux ans seulement après l'avoir initié.^{17,18} Ce phénomène est très préoccupant surtout lorsque l'on sait que l'effet protecteur de ces thérapies n'apparaît qu'à la suite d'une exposition maintenue pendant quelques années.⁹ Actuellement, les conséquences directes de l'usage non optimal des thérapies AH sur la survenue d'événements cardiovasculaires, en situation réelle d'utilisation, demeurent méconnues mais l'on se doute qu'elles peuvent être néfastes. Dans un contexte de ressources limitées, il s'avère essentiel d'investiguer cet impact. La présente étude s'est principalement intéressée à évaluer l'association entre l'adhésion au traitement AH et la survenue de MVC, chez des patients nouvellement traités pour hypertension artérielle, et sans antécédents de maladies cardiovasculaires.

État des connaissances

1. Prévalence

Chaque année, entre 40 000 et 50 000 MVC sont rapportées au Canada, parmi lesquels 16 000 décès,² ce qui en fait la quatrième cause de mortalité dans le pays.² L'incidence des MVC est même projetée à augmenter du fait du vieillissement de la population.⁴ La forte prévalence de facteurs de risque cardiovasculaires dans la population générale contribue largement au développement des MVC.⁴ En effet, environ 80% des Canadiens et Canadiennes entre 20 et 59 ans présentent au moins un des facteurs de risque suivants pour les MVC: tabagisme, sédentarité, excès de poids, HTA, diabète, dyslipidémie, etc., et 11 % en cumuleraient au moins trois.⁴ L'HTA, en particulier, est très répandue et constitue en soi un problème majeur de santé publique. Au Canada, on estime à environ 22% la proportion des adultes âgés de 18 à 70 ans qui en souffrent et à près de 50% celle de personnes âgées de plus de 65 ans.^{7,8} Une étude Canadienne récente a rapporté que seulement 57% des Canadiens hypertendus connaissent leur état et aussi peu que 13% ont un contrôle adéquat de leur pression artérielle.^{7,8} Ces chiffres sont par ailleurs comparables à ce que l'on retrouve dans d'autres pays industrialisés.¹²

2. Hypertension artérielle : définitions

Selon toutes les recommandations nord-américaines et européennes actuelles pour la prise en charge et le traitement de l'HTA,^{13,19,20} l'HTA chez l'adulte est définie comme une pression artérielle systolique habituellement égale ou supérieure à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique égale ou supérieure à 90 mm Hg. Dans le cas du sujet diabétique, l'HTA est définie comme une pression artérielle systolique \geq à 130 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique égale \geq à 80 mm Hg. Une catégorie préhypertension est aussi définie. En effet, les patients dont les valeurs de pression artérielle sont comprises entre 130–139/80–89 mm Hg ont deux fois plus de risque de développer une HTA.¹³

Des études de population ont montré la relation positive et continue entre l'élévation de la pression artérielle et la survenue de maladies cardiovasculaires, et cette continuité pondère la valeur de tout seuil de définition de l'HTA.⁶ En 2005, des chercheurs de l'American Society of Hypertension ont mis l'accent sur le fait que le niveau tensionnel n'est que l'une des composantes du risque cardiovasculaire, dont la stratégie de prise en charge nécessite une approche globale.²¹ Le groupe a alors défini l'HTA comme «un syndrome cardiovasculaire progressif résultant d'étiologies complexes et inter-reliées, dont les précurseurs sont souvent présents avant même l'élévation de la pression artérielle, et par conséquent l'HTA ne peut être classée selon des seuils de valeurs discrètes préétablies. De plus, la progression de l'HTA est fortement associée aux anomalies fonctionnelles et structurales cardiaques et vasculaires qui affectent le cœur, les reins, le cerveau, les vaisseaux et les autres organes et causent une morbidité et une mortalité prématurée.»²¹ Ils proposent ainsi une nouvelle classification :²¹

- *Stade 1:* inclut les patients préhypertendus (pression artérielle allant de 120/80 mm Hg à 139/89 mm Hg), avec un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires ou des marqueurs précoces de maladie cardiovasculaire, mais sans atteinte d'organes cibles.
- *Stade 2:* inclut les patients hypertendus dont la pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg et/ou avec ≥ 2 marqueurs de maladie cardiovasculaire ou une atteinte évidente précoce d'organes cibles.
- *Stade 3:* inclut les patients hypertendus avec une pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg et/ou évidence clinique d'atteintes d'organes cibles, une maladie cardiovasculaire ou des antécédents d'événements cardiovasculaires.

3. Risque cardiovasculaire global

Selon l'ensemble des recommandations nord-américaines et européennes actuelles pour la prise en charge et le traitement de l'HTA,^{13,19,20} l'approche du patient hypertendu

doit être fondée non seulement sur la gradation des chiffres de tension artérielle mais surtout sur l'évaluation de son risque cardiovasculaire global, et ceci dans l'objectif de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire.¹⁹

L'estimation du risque cardiovasculaire global est basée sur un ensemble de facteurs initialement identifiés par l'étude de Framingham.²² Certains sont dits «non modifiables» notamment l'âge, le sexe et l'histoire familiale de maladie cardiovasculaire précoce. D'autres sont qualifiés de «modifiables» grâce à un changement de style de vie et/ou une pharmacothérapie, principalement l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme et la sédentarité. Le risque de maladie cardiovasculaire se distingue par le fait que la présence de plus d'un facteur de risque exerce un effet synergique sur le risque général de maladie cardiovasculaire. Ainsi, une augmentation, même modérée, au niveau de plus d'un facteur de risque peut accroître considérablement le risque global de maladie cardiovasculaire.²³

La stratification actuelle du risque cardiovasculaire, telle que proposée par l'Organisation Mondiale de la santé et l'International Society of Hypertension et présentée dans le guide thérapeutique de la société québécoise d'hypertension artérielle,²³ repose sur l'estimation du risque moyen à 10 ans de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et de maladie vasculaire cérébrale. Quatre catégories de risque absolu sont définies: faible (<15%), modéré (15 à 20%), élevé (20 à 30%) et très élevé (>30%).²³

4. Facteurs de risque des maladies vasculaires cérébrales

4.1 Âge

Il est bien établi que les risques de MVC augmentent avec l'âge. Après l'âge de 55 ans, le risque de MVC double tous les dix ans.³ Plus des deux tiers de toutes les MVC se produisent chez des personnes de plus de 65 ans.³ Puisque la population canadienne vieillit, on peut s'attendre à ce que le nombre de personnes qui développe une MVC s'accroisse.⁴

4.2 Sexe

Les hommes ont un risque plus élevé que les femmes de subir une MVC.^{3,24} Une étude prospective suédoise ayant investigué l'effet du genre sur l'incidence des maladies cardiovasculaires a montré que le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire était plus élevé chez les hommes. En particulier, le risque de MVC est augmenté de 50% (RR=1.50; 95% CI: 1.01-2.22). Le niveau de risque chez les femmes rejoint celui de l'homme quelques années après la ménopause.¹ Mais comme les femmes ont une espérance de vie en moyenne plus élevée que celle des hommes et que le risque de succomber à une MVC augmente avec l'âge, chaque année, plus de femmes que d'hommes décèdent des suites d'une MVC.³

4.3 Ethnicité

Une étude populationnelle américaine ayant évalué l'incidence des MVC parmi les individus de race blanche, de race noire et les Hispaniques a montré que les sujets de race noire et les Hispaniques avaient un risque relatif de 2.4 et de 2, respectivement, de développer une MVC, comparativement aux individus de race blanche.²⁵ Les taux de décès liés aux MVC sont aussi supérieurs chez les individus de race noire, les Asiatiques et les Hispaniques par rapport aux personnes de race blanche.³ L'incidence plus élevée observée parmi la population noire, comparativement à la population blanche, serait expliquée en partie par une plus haute prévalence d'HTA, d'obésité et de diabète chez ces personnes.²⁶

4.4 Histoire familiale de maladie cardiovasculaire

Les antécédents familiaux de MVC, paternels ou maternels, sont associés à un risque accru de MVC.^{3,27} Ce risque résulte à la fois des prédispositions génétiques, du partage familial de facteurs culturels et environnementaux et d'habitudes de vie, ainsi que de l'interaction entre ces 2 composantes.²⁸ La transmission héréditaire d'une plus grande susceptibilité aux MVC est fortement suggérée par des études effectuées chez les

jumeaux.²⁹ Le risque est ainsi augmenté de 5 chez les jumeaux monozygotes comparativement aux dizygotes.²⁹

4.5 Histoire personnelle d'événements cardiovasculaires

Les individus ayant une histoire de maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque ou maladie artérielle périphérique) ont un risque significativement augmenté de premier épisode de MVC comparés à ceux sans histoire de maladie cardiovasculaire, après ajustement pour plusieurs facteurs (RR=1.73, 95% CI 1.68-1.78 pour les hommes; RR=1.55, 95% CI 1.17-2.07 pour les femmes; RR ajustés pour l'âge, la pression artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, le tabagisme, la fibrillation auriculaire et le diabète).³⁰

Les patients ayant subi un infarctus du myocarde dans le passé sont de trois à quatre fois plus à risque de MVC.³¹ Les patients avec une maladie artérielle périphérique d'un grand vaisseau sont de 2 à 3 fois plus à risque de MVC.³² La probabilité d'une nouvelle MVC au cours des deux années qui suivent un événement vasculaire cérébral est de 20 %.² Les patients qui ont subi une attaque d'ischémie cérébrale transitoire sont exposés à un risque très grand de MVC subséquent.³³ Entre 10 à 20% de ces patients développent une MVC dans les 90 jours.³⁴ Une sténose carotidienne augmente le risque de MVC.³ Dans le cas particulier des patients présentant une sténose bilatérale des carotides, le risque peut s'élever jusqu'à 39% au cours des 18 premiers mois.³⁵ La fibrillation auriculaire est un facteur de risque important de MVC, particulièrement chez les personnes âgées de plus de 70 ans. En effet, elle peut augmenter le risque de MVC de 3 à 4 fois.³⁶

4.6 Hypertension artérielle

L'HTA demeure le premier facteur de risque évitable de MVC. On estime qu'environ 77% des premiers épisodes de MVC sont associés à l'HTA.¹ Le lien entre niveau de pression artérielle et risque cardiovasculaire est continu, sans effet de seuil et

indépendant des autres facteurs de risque.¹³ Le risque de MVC s'accroît ainsi avec une élévation, systolique ou diastolique, de la tension artérielle. Des études prospectives montrent qu'à partir de 115 mm Hg/ 75 mm Hg, le risque de MVC double pour chaque incrément de 20/10 mm Hg.⁶ Certaines données indiquent que l'hypertension systolique isolée (pression artérielle systolique \geq 160 mm Hg) constitue un prédicteur plus puissant de MVC que l'hypertension diastolique, notamment chez la personne âgée.³⁷⁻³⁹

4.7 Diabète mellitus

Les patients avec un diabète de type 2 ont à la fois une plus grande susceptibilité à l'athérosclérose et une prévalence plus accrue de facteurs de risque athérogéniques, notamment l'HTA, la dyslipidémie et l'obésité. Des études cas-témoins ont confirmé l'effet indépendant du diabète sur le risque de MVC ischémique, avec une augmentation du risque relatif allant de 1.8 à 6 fois chez les patients diabétiques, et ceci même en cas de contrôle de la glycémie.³ L'impact du diabète a même été retrouvé plus important parmi les femmes comparativement aux hommes.³

4.8 Dyslipidémie

Un taux anormalement élevé de cholestérol, de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de triglycérides, ainsi qu'un faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) sont d'importants facteurs de risque cardiovasculaire.³ En effet, ils contribuent à la formation de plaque athéroscléreuse le long des parois des vaisseaux sanguins, laquelle augmente les risques de MVC.⁴⁰ Le risque relatif de MVC est de 2 environ chez les hommes et femmes de moins de 55 ans qui ont un taux élevé de cholestérol.³ Aucune association consistante n'a été retrouvée entre un taux de cholestérol LDL élevé et de MVC ischémique.³ Enfin, il a été démontré que des taux élevés de cholestérol HDL réduisaient le risque de MVC ischémique. Une étude scandinave a ainsi rapporté que pour chaque augmentation de 1 mmol/L du cholestérol HDL, le risque de MVC ischémique était diminué de 47%.⁴¹

4.9 Habitudes de vie

Le tabagisme demeure un facteur de risque bien reconnu de MVC.^{3,40} Une analyse de 32 études différentes a révélé que le tabagisme contribue de façon indépendante et significative à l'incidence de MVC chez les deux sexes et dans tous les groupes d'âge.⁴² En effet, le risque est doublé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs et il augmente considérablement avec le nombre de cigarettes fumées chaque jour, à la fois chez les hommes et chez les femmes.⁴² Le risque est encore plus augmenté chez les femmes sous contraceptifs oraux.⁴ L'arrêt du tabagisme est suivi d'une réduction du risque de MVC jusqu'au niveau de base dans un délai de deux à cinq ans.⁴ La fumée passive a été reconnue au cours des dernières années comme un facteur de risque indubitable.⁴³

La consommation abusive d'alcool est également un facteur de risque non négligeable de MVC. Une revue systématique de 35 études observationnelles a montré qu'une consommation élevée d'alcool (>60g/jour) augmentait le risque de MVC (RR=1.64; 1.4-1.9), comparativement à la non consommation d'alcool.⁴⁴

Les personnes sédentaires ont un risque deux à trois fois plus élevé de MVC et de maladies cardiovasculaires.^{3,4} Il a été démontré qu'une activité physique régulière diminuait l'incidence de MVC.⁴⁵ L'exercice influe de façon bénéfique sur les facteurs de risque cardiovasculaires; en effet, il peut aider à abaisser une tension artérielle élevée, à permettre une plus grande perte de poids et à améliorer le rapport cholestérol LDL/ cholestérol HDL.⁴⁶

L'obésité et la prise de poids sont associées aussi bien chez l'homme que chez la femme à une augmentation du risque de MVC.³ C'est surtout l'association à un style de vie malsain, en particulier une sédentarité et une mauvaise alimentation, qui pose problème.

4.10 Niveau socio-économique

La prévalence de maladies chroniques est plus importante dans les minorités sociales et les classes ayant un faible revenu par rapport aux autres classes sociales. Ces groupes défavorisés sont plus exposés aux facteurs de risque en partie parce qu'ils sont moins portés à les identifier du fait d'un niveau d'éducation moins élevé.⁴⁰ Une revue a démontré une association entre un taux élevé d'incidence de MVC et un niveau socio-économique bas.⁴⁷

5. Efficacité clinique des agents antihypertenseurs

Les diurétiques, les β -bloquants, les BCC, les IECA et les ARA sont les cinq principales classes médicamenteuses communément utilisées aujourd'hui dans le traitement de l'hypertension artérielle. Outre leurs propriétés antihypertensives établies, ces agents suscitent depuis plusieurs décades un grand intérêt du fait de leur capacité à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Ils ont ainsi fait l'objet de nombreuses études cliniques effectuées aussi bien chez des patients sans antécédents cardiovasculaires (prévention primaire) que chez des patients ayant déjà eu un événement cardiovasculaire (prévention secondaire).⁹⁻¹¹

5.1 Prévention primaire des maladies vasculaires cérébrales

5.1.1 Diurétiques et β -bloquants contre placebo

Plusieurs essais randomisés, contrôlés, effectués au cours des 30 dernières années – HDFP⁴⁸, EWPHE⁴⁹, STOP⁵⁰, MRC trial^{51,52}, SHEP⁵³ – ont mis en évidence le bénéfice clinique à traiter les sujets hypertendus avec des médicaments antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques et des β -bloquants en première intention. En particulier, toutes ces études ont montré une réduction de l'incidence des MVC fatales ou non fatales. Une revue systématique de ces différentes études a révélé que des réductions de pression

artérielle diastolique de 5-6 mm Hg maintenues durant deux à trois années entraînaient des réductions relatives du risque de MVC allant de 31 à 45%.⁹ L'étude SHEP⁵³ a, en particulier, montré que chez les sujets âgés atteints d'hypertension systolique isolée, une diminution de la pression artérielle systolique de 4 mm Hg produite par ces agents, sur une durée moyenne de 4 ans, réduisait l'incidence de MVC d'environ 30%.⁵³

5.1.2 IECA, BCC et ARA contre placebo

Durant les deux dernières décennies, le rôle des «nouvelles» classes d'antihypertenseurs (BCC, IECA et ARA) dans la réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires a été à son tour investigué. Des essais contrôlés par placebo – SYST-EUR³⁸, SCOPE⁵⁴ – ont ainsi prouvé de manière évidente leurs effets cardiovasculaires bénéfiques. Une récente méta-analyse de 29 études randomisées a quantifié leur effet et montré que les BCC et les IECA, comparativement au placebo, réduisaient le risque de MVC de 38% (95% IC : 18-53) et de 28% (95% IC : 19-36), respectivement.⁵⁵ Quant aux ARA, ils diminuaient le risque de MVC de 21% (95% IC : 10-31) comparativement aux traitements contrôlés.⁵⁵

5.1.3 Essais cliniques comparant "nouveaux" et "anciens" agents

Pour les 5 classes communément utilisées dans le traitement de l'HTA, des études rigoureuses ont donc apporté la preuve d'une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. La question qui se posait alors, était de savoir s'il existe des différences entre les «nouvelles» et les «anciennes classes» d'AH quant à leur efficacité dans la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire de manière à déterminer la classe optimale à utiliser lors de l'instauration de la thérapie antihypertensive. Cette question de recherche a d'ailleurs fait l'objet de larges études randomisées.

IECA ou BCC versus traitements conventionnels

CAPP

L'étude clinique CAPP,⁵⁶ prospective, randomisée, ouverte, a comparé l'efficacité de l'IECA captopril à celle d'un traitement conventionnel, comprenant un diurétique ou un β -bloquant, dans la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez 10 985 patients hypertendus (PAD > 100 mm Hg).⁵⁶ Après un suivi moyen de 6.1 années, les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les deux modalités thérapeutiques pour ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (composite d'infarctus du myocarde fatals et non fatals et mortalité cardiovasculaire). En revanche, le risque de survenue de MVC était plus élevé sous IECA que sous traitement conventionnel (RR=1.25 ; p=0.044). Les auteurs de l'essai ont attribué cette augmentation de risque au fait qu'à l'entrée dans l'étude, les patients randomisés dans le groupe IECA avaient une pression artérielle qui était supérieure à celle du groupe conventionnel. Les deux groupes n'étaient donc pas statistiquement comparables sur ce critère. Dans une analyse de sous-groupe conduite chez les patients diabétiques (n=572), le taux d'évènements coronariens et la mortalité cardiovasculaires étaient plus bas parmi les patients sous IECA comparés à ceux sous traitement conventionnel (RR=0.59 ; p=0.019), confirmant donc l'intérêt particulier de l'utilisation des IECA dans le traitement de l'HTA du diabétique. Notons au passage que l'étude HOT⁵⁷ et l'étude UKPDS⁵⁸, qui ont comparé l'effet de deux niveaux de tension artérielle plutôt que celui de différents agents AH sur le risque cardiovasculaire, ont montré que, dans le diabète de type 2, l'élément principal de réduction du risque cardiovasculaire demeure la qualité du contrôle tensionnel.

NORDIL

L'essai NORDIL,⁵⁹ a comparé en simple aveugle chez 10 881 patients hypertendus âgés de 50 à 74 ans le BCC diltiazem à un traitement conventionnel (diurétique, β -bloquant ou les deux). L'effet sur le critère principal d'évaluation composite (événement cardiovasculaire ou

MVC) a été le même dans les deux groupes (16.6 événements par 1 000 patients/année avec diltiazem vs 16.2 avec le diurétique ou le β -bloquant; RR=1.00; p=0.97)). Les MVC fatales et non fatales étaient moins fréquentes (6.4 vs 7.9 événements par 1 000 patients/année, p= 0.04) avec le diltiazem (RR=0.80, p=0.04).

STOP-Hypertension-2

L'étude STOP-2,⁶⁰ prospective, randomisée, ouverte a recruté 6 614 patients hypertendus (pression artérielle diastolique ≥ 105 mm Hg et/ou une pression artérielle systolique ≥ 180 mm Hg), âgés de 70 à 84 ans, suivis de 4 à 5 ans. Les patients ont été randomisés en trois groupes équivalents: traitement conventionnel (diurétique ou β -bloquant), IECA, BCC. La mortalité cardiovasculaire (critère d'évaluation principal) était similaire dans les trois groupes (221 de 2213 patients dans le groupe traité conventionnellement soit 19.8 événements /1000 patients années, 226 dans le groupe IECA soit 20.5 événements /1000 patients années; RR=1.01; p=0.97, et 212 patients dans le groupe CCB (RR=0.97; p=0.72). La morbi-mortalité par MVC était globalement similaire entre les trois groupes, avec cependant une tendance non significative en faveur des nouvelles drogues (IECA et BCC) face au traitement conventionnel et en faveur des BCC face aux IECA.

ALLHAT

Dans ALLHAT,⁶¹ vaste étude randomisée à double insu, 33 357 patients hypertendus âgés de plus de 55 ans et ayant au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, ont été assignés à l'un des médicaments suivants: chlorthalidone (diurétique), amlodipine (BCC) et lisinopril (IECA). Aucune différence n'a été constatée entre les trois groupes concernant le critère d'évaluation primaire composite (maladies coronariennes fatales et d'infarctus du myocarde non fatals). Il n'y a pas eu non plus de différence entre les groupes en ce qui concerne la plupart des critères d'évaluation secondaires (mortalité totale, MVC, procédures de revascularisation, angine, insuffisance

cardiaque et maladies artérielles périphériques), à l'exception d'un plus grand risque d'insuffisance cardiaque après six ans avec l'amlodipine par rapport à la chlorthalidone (RR=1,38 ; IC 95 % : 1,25-1,52). Lors de l'analyse des sous-groupes (hommes et femmes, diabétiques et non diabétiques), il n'y a pas eu de différences non plus. Comparativement au groupe chlorthalidone, la proportion de participants ayant une pression artérielle normalisée (<140/90) après cinq ans était semblable dans le groupe amlodipine (66,3 % vs 68,2 % ; p=0.09), mais plus faible dans le groupe lisinopril (61,2 % vs 68,2 % ; p < 0,001). Notons enfin que dans cet essai, près de 63% des patients prenaient en moyenne deux antihypertenseurs à la fin du suivi; les médicaments ajoutés au traitement initialement assigné étaient toutefois comparables dans les trois groupes, selon les auteurs. Ainsi, cette étude a mis l'accent sur le rôle majeur des diurétiques, seuls ou en association, dans le traitement de première intention de l'hypertension artérielle non compliquée.⁶¹ Ses résultats sont d'ailleurs en accord avec les lignes directrices américaines (2003)¹³ et canadiennes (2007)⁶² qui recommandent l'utilisation des diurétiques thiazidiques en traitement de première intention de l'hypertension artérielle non compliquée.

ANBP-2

L'étude ANBP-2⁶³ est arrivée à des conclusions quelque peu différentes de celles de l'étude ALLHAT. Dans cet essai ouvert, 6 083 patients hypertendus (65 à 84 ans) ont reçu aléatoirement de l'hydrochlorothiazide ou un IECA, l'énalapril. Les trois critères d'évaluation primaires étaient: la combinaison d'accidents cardiovasculaires (accidents coronariens ou cérébrovasculaires, mortalité cardiaque) et de décès sans cause précise, la combinaison d'un premier épisode de MVC et de décès sans cause précise, et les décès sans cause précise. Après un suivi médian de 4.1 ans, la tension artérielle systolique moyenne et la tension artérielle diastolique ne différaient pas entre les deux groupes. L'effet sur les critères d'évaluation primaires semblait plus favorable dans le groupe sous énalapril que dans le groupe sous HCT bien que les différences n'étaient pas statistiquement significatives (HR=0.89; IC 95% : 0.79 - 1.00). Une analyse post-hoc a montré chez les

hommes un avantage faible mais statistiquement significatif de l'énalapril par rapport à l'HCT en ce qui concerne les deux premiers critères d'évaluation primaires (HR : 0.83 (IC 95% : 0.71- 0.97)).⁶³

Ainsi, bien que les résultats de ALLHAT et ANPB-2 paraissent contradictoires, il est utile de souligner que des différences de protocole pourraient en être à l'origine. D'abord, la définition des critères d'évaluation était différente. De plus l'étude ANBP-2 est une étude ouverte (le médecin savait quel médicament prenait son patient), ce qui, d'un point de vue méthodologique, rend cette étude moins rigoureuse. Enfin, il faut mentionner que dans l'étude ALLHAT, les valeurs de tension artérielle obtenues étaient légèrement plus faibles avec la chlortalidone qu'avec le lisinopril, ce qui peut dès lors avoir pour conséquence un meilleur effet cardioprotecteur et vasculoprotecteur de la chlortalidone.

ASCOT-BPLA

Plus récemment, l'étude ASCOT-BPLA⁶⁴ a évalué une stratégie antihypertensive à base du BCC amlodipine, additionné d'un IECA (périndopril) si nécessaire, à une stratégie antihypertensive à base d'aténolol, additionné d'un diurétique si nécessaire, sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez 19 257 patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, souffrant d'HTA et présentant au moins trois facteurs de risque cardiovasculaires. Le critère d'évaluation primaire était un composite d'infarctus du myocarde non fatals et de maladies coronariennes fatales. Les critères secondaires incluait les décès de toutes causes, les MVC, la totalité des évènements et procédures cardiovasculaires, les insuffisances cardiaques fatales et non fatales et la mortalité cardiovasculaire. L'étude a été arrêtée prématurément après un suivi médian de 5,5 ans en raison d'un taux plus élevé de mortalité dans le groupe β -bloquant. Comparé au traitement à base de β -bloquant, l'issue primaire a été moins observée dans le groupe amlodipine mais de façon non significative (HR=0.90; IC 95% : 0.79-1.02), ce que les auteurs attribuent à un manque de puissance. Concernant les critères d'évaluation secondaires, les résultats étaient plus significatifs et

montraient la supériorité du groupe amlodipine (sauf pour l'insuffisance cardiaque). En particulier, le risque de MVC fatales et non fatales a été réduit de 23% (HR=0.77; IC 95% : 0.66-0.89). Globalement, 50% des patients sous BCC et 55% des patients sous aténolol ont reçu le second traitement. Sur l'ensemble de la durée de l'étude, la pression était de 2,7/1,9 mm Hg inférieure dans le groupe amlodipine versus groupe aténolol (p<0,0001). Les auteurs ont donc conclu que les nouveaux agents utilisés en combinaison devaient être considérés de préférence aux anciens agents.⁶⁴ Les résultats d'ASCOT-BPLA sont en accord avec les lignes directrices américaines¹³ sur la prise en charge de l'HTA qui recommandent de combiner, voire en première intention, deux ou plusieurs agents antihypertenseurs pour mieux atteindre l'objectif tensionnel et par conséquent de réduire le risque de maladie cardiovasculaire.

ARA versus traitements contrôlés

LIFE

Dans l'étude LIFE⁶⁵ comparant le losartan à l'aténolol, chez des patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche, le critère d'évaluation composite (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ou MVC) montrait une baisse plus importante avec le losartan qu'avec l'aténolol (11% vs 13%, p=0.021), principalement en raison d'une diminution de 25% de l'incidence des MVC sous losartan, par rapport au β -bloquant, et ce à réduction similaire de pression artérielle. L'incidence des infarctus du myocarde était similaire dans les deux groupes, mais on notait une tendance vers une réduction de la mortalité cardiovasculaire et toutes causes dans le groupe losartan. Le losartan a également été mieux toléré, et responsable de moins de départs de l'étude. Notons cependant que le losartan a été utilisé dans 90% des cas en association avec l'HCT.⁶⁵

VALUE

Dans l'étude VALUE⁶⁶ (valsartan versus amlodipine), menée chez des patients hypertendus avec un risque cardiovasculaire élevé, les résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative quant à la survenue d'accidents cardiovasculaires, à l'exception de l'infarctus du myocarde qui était moins fréquent dans le groupe sous amlodipine.⁶⁶ Ces résultats sont certes prometteurs mais il faut rester prudent quant à la possibilité de statuer sur la capacité des ARA à prévenir la morbidité cardiovasculaire comme les autres agents antihypertenseurs.

En fait, les ARA se sont surtout distingués par leur efficacité dans la protection rénale chez les patients atteints de diabète non insulino-dépendant. Des études récentes ont démontré en effet que ces agents baissaient la progression de la néphropathie diabétique.^{67,68}

5.2 Prévention secondaire des maladies vasculaires cérébrales

Les agents AH ont également démontré leur efficacité en prévention secondaire. L'étude PROGRESS, randomisée, contrôlée par placebo, d'une durée moyenne de 3,9 ans, a analysé l'effet du traitement par l'IECA périndopril, additionné du diurétique indapamide si nécessaire, sur le risque de MVC récurrente chez 6 105 patients avec des antécédents de MVC ou d'ischémie cérébrale transitoire.⁶⁹ Près de la moitié des patients souffrait d'HTA. Environ 60% des patients étaient déjà traités par des antihypertenseurs (autres qu'un IECA), et un pourcentage important de patients était également traité par un antiagrégant (surtout l'acide acétylsalicylique). Par rapport au groupe placebo, la pression artérielle a diminué de 9/4 mm Hg dans le groupe sous traitement actif combiné et le risque de second épisode de MVC a été réduit de 43% ($p < 0.001$). Le sous-groupe sous périndopril en association avec l'indapamide et le sous-groupe sous périndopril seul ont été analysés séparément. La diminution de la tension artérielle par rapport au placebo était de 12/5 mm Hg dans le groupe traité par périndopril + indapamide, et de 5/3 mm Hg dans le groupe

traité par le périmdopril seul. Le traitement par périmdopril + indapamide a amené une diminution statistiquement significative du risque de MVC. Le traitement par le périmdopril seul n'a pas eu d'effet statistiquement significatif par rapport au placebo.⁶⁹

L'étude HOPE a comparé de manière randomisée pendant 4,5 ans en moyenne l'IECA ramipril et un placebo chez 9 297 patients âgés de 55 ans ou plus, atteints d'une affection vasculaire (coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique) ou d'un diabète, avec en outre au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire.⁷⁰ Les résultats ont montré dans le groupe sous ramipril une diminution statistiquement significative du risque de MVC fatales et non fatales de 32% ($p < 0.001$). Toutefois, la diminution de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique était relativement faible (respectivement de 3.8 mm Hg et 2.8 mm Hg dans le groupe sous ramipril) ce qui a poussé les auteurs à suggérer un effet protecteur des IECA par un mécanisme différent n'impliquant pas la réduction de la pression artérielle.⁷⁰

Peu d'études ont comparé l'efficacité de différentes classes d'antihypertenseurs en post-MVC. L'étude MOSES, a eu pour but d'établir si un traitement à base d'ARA (eprosartan) allait être plus efficace qu'un traitement à base de BCC (nitrendipine) pour diminuer la morbidité et mortalité cardiovasculaires chez des sujets ayant subi un MVC.⁷¹ L'étude a inclus 1 405 sujets hypertendus ayant subi un MVC dans les 24 derniers mois et qui ont été suivis pendant 2,5 ans. L'issue primaire étudiée était une combinaison de tout événement cérébral ou cardiaque, y compris les récives. Durant l'étude, la baisse tensionnelle a été identique dans les deux groupes. On a dénombré 206 issues primaires qui sont survenues dans le groupe eprosartan contre 255 dans le groupe nitrendipine (ratio d'incidence 0,79 : IC 95 % 0,66-0,96, $p = 0.014$). Les événements cérébrovasculaires étaient diminués de 25 % ($p = 0.03$) avec eprosartan et les événements cardiaques de 25 % ($p = 0.06$).⁷¹

5.3 Méta-analyses de prévention primaire et secondaire

La question de savoir s'il existe des différences entre les principales classes d'antihypertenseurs quant à leur effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires a ainsi fait l'objet de diverses discussions et mené à la réalisation de nombreuses études dont les résultats sont parfois divergents. Plusieurs méta-analyses d'études randomisées et contrôlées de longue durée, incluant aussi bien des études contrôlées par placebo que des études comparatives entre différents antihypertenseurs, se sont donc penchées sur la question afin de tirer des conclusions plus claires.

Une méta-analyse de Pahor et al. (2000) a d'abord lancé une controverse, par la remise en cause de l'efficacité des BCC en traitement initial de l'HTA.⁷² Alors que les auteurs ont confirmé le rôle cardioprotecteur et vasculoprotecteur des diurétiques, β -bloquant et IECA, leurs conclusions concernant les BCC dihydropridiniques à courte durée d'action étaient plutôt différentes. En effet, malgré des résultats similaires entre les différentes classes concernant la réduction du risque de MVC et de la mortalité toutes causes confondues, les BCC, comparés aux diurétiques, β -bloquants et IECA, ont augmenté le risque d'infarctus du myocarde de 26% (OR=1.26 IC à 95% : 1.11-1.43) et celui d'insuffisance cardiaque de 25% (OR=1.25 IC à 95% : 1.07-1.46), ce qui a poussé les auteurs à conclure que les BCC à courte durée d'action ne pouvaient être recommandés en traitement de première intention de l'hypertension artérielle.⁷²

Une autre méta-analyse de la Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, publiée la même année, a rapporté des résultats quelque peu divergents.⁷³ Les chercheurs n'ont, en effet, trouvé aucune évidence suggérant des différences entre les diverses classes d'antihypertenseurs quant à leurs effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, bien que seuls deux essais comparant directement les BCC aux IECA ont été inclus dans la méta-analyse.^{60,74} L'analyse combinée de ces deux essais a montré l'avantage des IECA sur la réduction des maladies coronariennes, mais aucune différence

n'a pu être détectée entre ces deux classes concernant le risque de MVC, de mortalité cardiovasculaire ou générale. Les auteurs ont donc conclu que des investigations en cours ou futures étaient nécessaires pour diminuer les incertitudes et trancher la question.

En 2003, Psaty et al.⁷⁵ ont effectué une méta-analyse dite « en réseau » de 42 essais cliniques (192 478 patients) dans laquelle les principales mesures d'efficacité considérées étaient les problèmes coronariens (infarctus du myocarde fatal ou non et tout décès d'origine cardiaque), les MVC fatales et non fatales, l'insuffisance cardiaque fatale et non fatale et la combinaison de toutes ces maladies appelées événements cardiovasculaires. Pour toutes les mesures d'efficacité considérées, les diurétiques à faibles doses étaient supérieurs au placebo. Aucune des autres classes médicamenteuses utilisées comme traitement initial (BCC, IECA, β -bloquants et alphabloquant) n'était supérieure aux diurétiques à faibles doses pour les différentes mesures d'efficacité. Comparés aux BCC, les diurétiques ont réduit le risque d'insuffisance cardiaque congestive (RR=0.74; 95% IC, 0.67-0.81). Comparés aux IECA, les diurétiques à faible doses ont réduit le risque de maladies coronariennes de 0.88 (IC 95% 0.80-0.96) et de MVC de 0.86 (0.77-0.97). Par rapport aux β -bloquants, les diurétiques à faibles doses ont conduit à une diminution du risque d'évènements cardiovasculaires (RR=0.89; IC 95%, 0.80-0.98).

En 2003, la Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration a de nouveau comparé, l'efficacité des différents agents antihypertenseurs sur l'incidence d'évènements cardiovasculaires, à partir des données de 29 essais randomisés (n=162 341).¹⁰ Les critères d'évaluation étaient les suivants : MVC, maladies coronariennes, insuffisance cardiaque, évènements cardiovasculaires majeurs, décès de cause cardiovasculaire et décès toutes causes confondues. Cette méta-analyse est arrivée à la conclusion qu'aussi bien les diurétiques, β -bloquants, IECA et BCC réduisaient le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs sans différence significative. Pour certaines issues, des différences ont été relevées cependant. Les diurétiques et IECA, en effet, diminuaient plus le risque d'insuffisance cardiaque que les BCC. Les auteurs ont surtout mis l'accent sur le

fait que plus les réductions de pression artérielles étaient importantes plus le risque d'événements cardiovasculaires diminuait.

Cette conclusion rejoint celle de Staessen et al.⁷⁶ qui ont mis l'emphase sur l'importance de la baisse de pression artérielle, en particulier systolique, pour réduire le risque cardiovasculaire. Dans cette méta-analyse de 15 essais randomisés (2003), qui a comparé diurétiques et β -bloquants aux IECA, BCC et ARA, il n'y a pas eu de différence entre les différentes classes concernant la prévention de la mortalité cardiovasculaire et celle de l'infarctus du myocarde. Toutefois, les BCC (-7.6%, $p=0.07$) et les ARA (-24%, $p=0.0002$) ont produit de meilleurs résultats quant aux MVC tandis que l'opposé était observé avec les IECA (+10%, $p=0.03$). Le risque d'insuffisance cardiaque était quant à lui plus élevé avec les BCC (+33%, $p< 0.0001$) par rapport aux traitements conventionnels.

En 2005, Staessen et al. ont fait une mise à jour de leurs données dans une nouvelle méta-analyse, en incluant les résultats des essais cliniques randomisés chez les patients hypertendus en prévention secondaire.¹¹ Leurs conclusions étaient assez similaires. Plus les réductions de pression artérielle systolique étaient larges, mieux était l'efficacité cardiovasculaire. Dans la prévention de MVC, les BCC offraient le plus de bénéfices (-8%, $p=0.03$). Dans la prévention de l'infarctus du myocarde, les résultats étaient assez équivoques. Alors que certaines études contrôlées par placebo ont montré que les IECA réduisaient le risque d'infarctus du myocarde de 20%, d'autres n'arrivaient pas à des résultats qui étaient significatifs. Trois essais utilisant l'amlodipine ont montré une réduction de 31% du risque d'infarctus du myocarde ($p=0.033$) par rapport au placebo, tandis que d'autres études de prévention secondaire contrôlées par placebo n'ont pu conclure que le risque d'infarctus du myocarde était réduit significativement avec les BCC de type dihydropyridines. Quant à la prévention de l'insuffisance cardiaque, les BCC augmentaient clairement le risque d'insuffisance cardiaque par rapport aux traitements conventionnels.

L'ensemble de ces méta-analyses met donc l'accent sur le fait que les résultats divergents observés entre les groupes randomisés s'expliqueraient en majeure partie par les différences de pression artérielle atteinte. Ceci renforce l'idée que l'étendue de la réduction de la pression artérielle est plus importante pour la réduction du risque de maladie cardiovasculaire, dont les MVC, que le type de classe d'AH choisi en première intention chez le patient hypertendu non compliqué.

6. Recommandations canadiennes sur la prise en charge de l'hypertension artérielle

6.1 Messages-clés

Les lignes directrices canadiennes de 2007⁶² sur la prise en charge de l'HTA mettent de nouveau l'accent sur la nécessité d'une évaluation du risque cardiovasculaire global chez les patients hypertendus. Sachant que plus de la moitié des patients présentant une tension normale à élevée (130/85 et 139/89 mm Hg) développeront de l'HTA dans les deux ans, l'attention doit être particulière envers ces patients et une vérification de leur niveaux de pression artérielle s'impose à chaque année.

L'approche thérapeutique doit combiner une modification des habitudes de vie (alimentation saine, activité physique régulière, perte de poids, limitation de l'apport sodé, consommation modérée d'alcool, environnement sans fumée, gestion du stress) et un traitement pharmacologique, en vue d'atteindre les valeurs de pression artérielle ciblées et de réduire au maximum le risque de maladie cardiovasculaire.

Un autre message-clé concerne l'observance du traitement. En effet, une faible observance du traitement antihypertenseur est considérée comme la principale barrière au traitement et à la maîtrise de l'hypertension ainsi qu'à la prévention des complications dues à l'hypertension. Plusieurs approches sont proposées pour améliorer l'adhérence. Ainsi, le Programme canadien d'éducation à l'hypertension recommande aux médecins d'aider leurs

patients à se conformer à leur traitement en simplifiant le régime thérapeutique (comprimés à longue action, à dose quotidienne unique ou d'association), en enseignant aux patients à prendre leurs médicaments selon un horaire fixe associé à d'autres activités de routine (exemple, le brossage des dents), en utilisant les emballages par dose unique et en aidant les patients à s'impliquer davantage dans leur traitement, notamment par la prise de leur propre tension artérielle.

6.2 Traitement de première intention de l'hypertension artérielle non compliquée

Pour les patients avec HTA diastolique et systolique sans comorbidités, l'objectif est d'atteindre des cibles de pression artérielle de moins de 140/90 mm Hg. Le traitement de première intention doit être une monothérapie avec un diurétique thiazidique, un β -bloquant (pour les patients de moins de 60 ans), un IECA, un BBC à longue durée d'action, ou un ARA. L'hypokaliémie doit être évitée chez les patients traités avec un thiazidique. Si les valeurs visées ne sont pas atteintes à la dose standard de la monothérapie, un second traitement peut être ajouté. Les combinaisons de choix incluent les diurétiques thiazidiques ou les BCC avec soit un IECA, un ARA ou un β -bloquant. Une attention particulière doit être accordée en cas d'association de BCC de type non dihydropyridines et des β -bloquants. En cas de non contrôle de la pression artérielle ou de réactions adverses, d'autres agents antihypertenseurs peuvent être rajoutés. Les alphabloquants ne sont pas recommandés en traitement de première intention de l'HTA non compliquée. Les β -bloquants ne sont pas recommandés chez les patients de plus de 60 ans sans comorbidités. Les IECA ne sont pas recommandés chez les patients de race noire avec HTA non compliquée.

En cas d'HTA systolique isolée, la thérapie initiale doit être une monothérapie à base d'un diurétique thiazidique, d'un BCC à longue durée d'action ou d'un ARA. Si les valeurs cibles ne sont pas atteintes (PAS < 140 mm Hg) aux doses standard, une bithérapie doit être envisagée. Parmi les combinaisons souhaitables, un diurétique thiazidique ou un

BCC de type dihydropyridine avec un IECA, un ARA ou un β -bloquant. Plus de 2 traitements peuvent être requis en cas de faible réponse. Là encore, ni les alphabloquants ni les β -bloquants ne sont recommandés chez les personnes âgées.

7. Observance du traitement

La prévention et/ou le traitement de diverses maladies passent presque indéniablement par la prise de médicaments efficaces et bien tolérés. Toutefois, de tels bénéfices ne peuvent se voir que si le patient «respecte» le traitement qui lui a été prescrit. Différents termes sont utilisés pour définir ce respect d'une prescription notamment l'observance, l'adhésion, ou la persistance. De façon générale, l'observance englobe l'ensemble de ces termes et désigne *le fait de respecter ou encore de suivre les recommandations d'un professionnel de la santé* en termes de prise médicamenteuse, de suivi de régime ou de changements de style de vie.⁷⁷

L'adhésion, en particulier, correspond au degré auquel les comportements d'un patient à l'égard de la prise médicamenteuse coïncident avec les recommandations du prescripteur médical.¹⁵ L'adhésion s'exprime souvent sous la forme de Ratio de Possession du Médicament qui se calcule par le nombre de jours de traitement dispensé par le pharmacien pendant une période donnée divisé par le nombre total de jours dans cette période.⁷⁸ Le résultat est multiplié par 100 pour donner un pourcentage d'adhésion, autrement dit le pourcentage de prise médicamenteuse effective sur une période donnée. En pratique clinique, diverses méthodes, directes ou indirectes, sont disponibles pour évaluer l'adhésion parmi lesquelles le dénombrement des médicaments retournés, les piluliers électroniques ou encore l'étude des dossiers d'ordonnances. En particulier, l'utilisation des banques de données administratives électroniques qui renferment les fichiers des prescriptions médicamenteuses est de plus en plus courante.⁷⁸⁻⁸² En effet, à partir des dates de renouvellements et de la quantité de médicaments dispensée à ce moment, il est possible de déterminer le MPR sur une période donnée. A titre d'exemple, si, sur une période de six

mois soit 180 jours (entre le 1^{er} janvier et le 30 juin), le patient renouvelle son ordonnance trois fois (par ex. 1^{er} janvier, 1^{er} février, 1^{er} mars, 1^{er} juin) et qu'il a reçu à chaque service 30 comprimés, son MPR est alors de 50% $[(3 \times 30) / 180] \times 100$.

Au-delà de la définition de l'adhésion, se pose le problème du seuil en deçà duquel on considère le patient comme étant non adhérent. La plupart des auteurs considèrent comme adhérents optimaux les patients qui prennent plus de 80% de leur traitement, chiffre qui est généralement retenu dans le cadre des essais cliniques.¹⁵ La pertinence de ce chiffre a d'ailleurs été bien démontrée dans le cadre des thérapeutiques antihypertensives.⁸³ En effet, en deçà de ce seuil, le contrôle tensionnel n'est plus satisfaisant. En revanche, pour d'autres traitements, ce seuil peut varier. Par exemple, pour les malades atteints du SIDA, un très haut niveau d'adhésion est indispensable pour atteindre les résultats thérapeutiques. Les adhérents sont alors ceux qui prennent au moins 95% des doses.⁸⁴ Toutefois, s'il n'existe pas encore de consensus quant aux valeurs d'adhésion pouvant être considérées comme adéquates, tous les auteurs s'accordent à dire que plus l'adhésion est élevée, plus les bénéfices escomptés dans la population générale seraient similaires à ceux obtenus dans les essais cliniques.

Un autre terme doit également être défini, il s'agit de celui de persistance qui représente la durée pendant laquelle un patient continue de prendre le médicament qui lui a été prescrit.¹⁵ Il s'agit d'une variable dichotomique (oui/non) que l'on évalue, en regardant si le patient prend toujours le médicament à un moment donné dans le temps. Pour cela, le chercheur doit définir a priori, ce qu'il considère comme un arrêt du traitement prescrit. De façon générale, une période dite «de grâce» pouvant aller de 30 à 90 jours est accordée après le dernier service de renouvellement effectué au patient.^{18,85} Dans l'exemple précédent, à six mois de suivi, le patient est considéré comme étant persistant, si l'on considère une période de grâce de 60 jours (avril-mai). L'exemple présenté montre que certains patients pourront toujours continuer à prendre leur traitement mais dans de mauvaises conditions (adhésion de 50%).

7.1 Observance dans les essais cliniques

Les essais cliniques randomisés représentent un milieu expérimental très contrôlé, dans lequel les patients sont suivis de façon systématique et sont encouragés à prendre correctement et de façon continue leur médicament. De ce fait, les taux de cessation des antihypertenseurs dans ce type d'étude sont généralement assez faibles. Par exemple, dans l'étude ALLHAT qui comparait l'efficacité de trois traitements AH dans la prévention de maladies cardiovasculaires, 87.1% des patients sous chlorthalidone étaient observants à 1 an de suivi et 80.5% l'étaient après 5 ans.⁶¹ De façon similaire, 87.6% des patients du groupe amlodipine était observants au bout d'un an puis 80.4% à 5 ans, et enfin le taux d'observance parmi le groupe sous lisinopril atteignait 82.4% à un an et 72.6% à 5 ans.⁶¹ Dans l'étude HOPE, qui comparait le ramipril au placebo, 87.4% des patients étaient observants à 1 an de suivi, 85% en faisant autant à 2 ans, et enfin 78.8% des patients étaient toujours sous traitement à 5 ans de suivi.⁷⁰

De tels niveaux d'observance doivent être néanmoins interprétés avec prudence car comme précisé précédemment, les essais cliniques sont construits de manière à maximiser la fidélité et la bonne utilisation du traitement à l'étude. En effet, la majorité des études utilisent une phase de «run-in» pour tester l'observance des sujets en vue de leur inclusion dans un essai clinique et dans le but d'exclure les patients défailants en termes de prise de médicaments. De plus, les patients sont suivis intensément et font l'objet d'une attention particulière afin d'optimiser leur fidélité au traitement. Enfin, ces patients sont généralement plus informés et plus motivés que ceux qui ne participent pas aux essais cliniques. De ce fait, l'inclusion exclusive de patients très observants dans les essais cliniques, bien que constituant une situation idéale, ne reflète pas la réalité quotidienne, et par conséquent limite la généralisation des résultats obtenus à la population générale.

7.2 Observance dans les études observationnelles

Les études observationnelles faites à partir de bases de données administratives, du fait qu'elles reflètent l'utilisation réelle des médicaments, donnent une approximation plus juste de l'observance du traitement que les études cliniques.

7.2.1 Adhésion

En général, les études qui ont évalué l'adhésion aux agents AH, définie par la prise de $\geq 80\%$ des doses prescrites, rapportent des taux d'adhésion allant de 52% à 74% sur une année d'utilisation.⁸⁶ Diverses études observationnelles se sont particulièrement intéressées à comparer l'adhésion aux différentes classes d'AH. Une étude rétrospective longitudinale utilisant des bases de données pharmaceutiques américaines a été menée chez 142 945 patients hypertendus en prévention primaire ayant nouvellement initié un traitement antihypertenseur avec le lisinopril (IECA), le valsartan (ARA) ou l'amlodipine (BCC). L'âge moyen des patients était de 63 ans. Environ 50% des patients prenaient de l'amlodipine, 28% du lisinopril et 21% du valsartan. L'adhésion, calculée lors des 12 mois qui ont suivi la première prescription, était plus élevée pour le valsartan, tel que le reflète un MPR moyen de 75% (± 35) (ajusté pour l'âge, le sexe et le CDS), comparativement à un MPR de 67% (± 37) pour l'amlodipine et de 65% (± 37) pour le lisinopril ($p < 0.0001$, pour les deux comparaisons).⁷⁹

Une seconde étude rétrospective longitudinale réalisée également à partir de bases de données pharmaceutiques américaines a examiné l'adhésion de 60 685 patients hypertendus à 4 agents antihypertenseurs, l'HCT ($n=18\ 713$), l'amlodipine ($n=11\ 520$), le lisinopril ($n=21\ 138$) et le valsartan ($n=9\ 314$). L'âge moyen de la cohorte était de 58 ans. Globalement, le taux de MPR sur une année d'utilisation a été estimé à 81%. Les taux de MPR spécifiques étaient plus élevés pour le valsartan (89.5% ; 84.3-85.2), suivis du

lisinopril (84.7%), de l'amlodipine (78.3% ; 77.7-79.0) et enfin du diurétique (73.2% ; 72.7-73.6).⁸¹

Une autre étude rétrospective américaine utilisant les bases de données pharmaceutiques du département des Affaires des Vétérans a évalué les taux d'adhésion aux différentes classes d'agents antihypertenseurs à la suite d'une année d'utilisation chez 40 492 patients hypertendus prenant au moins un médicament antihypertenseur. Les patients avaient un âge moyen de 69 ans. Le plus grand nombre de patients (48.7%) prenait un IECA, 38.4% étaient sous β -bloquant, 30.4% prenaient un BCC, 28.5% prenaient un diurétique thiazidique, et 8.4% étaient sous ARA. Les taux d'adhésion, calculés par la méthode du MPR, ont varié de 78.3% pour les diurétiques à 83.6% pour les ARA.⁸⁷

Enfin, une étude de cohorte rétrospective menée récemment en Allemagne et utilisant également des bases de données administratives a évalué le niveau d'adhésion aux agents antihypertenseurs chez 62 754 patients nouvellement traités par ces médicaments. La population à l'étude avait un âge moyen de 54 ans, et 10.5% étaient diabétiques. Les médicaments les plus prescrits au commencement de la thérapie étaient les β -bloquants (50.2%), suivis des IECA (24.4%), des diurétiques (10.6%), des CCB (9.4%) et des ARA (5.5%). L'adhésion était calculée par le MPR sur 12 mois. Les taux d'adhésion étaient ainsi plus élevés pour les ARA (70%), suivis des IECA (56%), des BCC (54%), des diurétiques (53%) et enfin de β -bloquants (39%).⁸⁸

Ces différentes études suggèrent que les taux d'adhésion sont en général meilleurs avec les nouveaux agents AH, notamment les ARA, l'hypothèse avancée étant que cette classe est celle qui entraîne le moins d'effets indésirables.

7.2.2 *Persistence*

La persistance au traitement AH pose également problème dans la pratique quotidienne. Une étude canadienne effectuée par Caro et coll. a examiné la persistance au traitement AH sur 5 ans de patients hypertendus nouvellement traités, et sans antécédents de maladie cardiovasculaire.¹⁷ L'étude a été réalisée à partir des bases de données médicales et pharmaceutiques de la Saskatchewan. La population à l'étude a compris 79 591 patients d'âge médian de 65 ans, parmi lesquels 66% avait une hypertension déjà établie et 34% étaient nouvellement diagnostiqués. Les résultats ont montré que la persistance au traitement a fléchi au cours des six premiers mois qui ont suivi le début du traitement et a continué à fléchir au cours des quatre années suivantes. Parmi les patients chez lesquels on venait de diagnostiquer une HTA, 78% suivaient toujours le traitement à la fin de la première année, et 46% seulement étaient persistants à 4,5 ans comparativement. Les patients avec une hypertension établie ont montré une persistance plus élevée (97% et 82%, respectivement). Les patients plus âgés étaient plus persistants que les plus jeunes, et les femmes l'étaient plus que les hommes ($p < 0.001$).¹⁷

Dans une autre publication, les mêmes auteurs ont examiné l'effet du choix initial du traitement sur la persistance au traitement AH chez 22.000 patients chez lesquels on venait de diagnostiquer une hypertension.⁸⁹ Ils ont ainsi comparé les taux de persistance au cours de la première année du traitement. Après six mois, la persistance au traitement était assez médiocre et différait selon la catégorie de l'agent thérapeutique initial : elle atteignait 80 % dans le cas des diurétiques, 85 % dans celui des β -bloquants, 86 % dans celui des BCC et 89 % dans celui des IECA ($p < 0.001$). Ces différences sont demeurées significatives lorsqu'on a tenu compte de l'âge, du sexe et de l'état de santé au cours de l'année précédente. On a aussi établi un lien entre des changements apportés au régime de traitement et le manque de persistance.⁸⁹

Une autre étude de cohorte rétrospective a également été menée à partir des bases de données de la Saskatchewan afin d'évaluer la persistance au traitement AH de 21 326 patients nouvellement traités pour hypertension.⁹⁰ Les auteurs ont comparé les taux de persistance selon la classe d'AH utilisée en prenant les ARA comme référence. Ainsi, comparativement aux ARA, la probabilité d'arrêter le traitement sur une période de 3 années était significativement plus élevée pour les IECA (HR=1.29; 1.16-1.43), pour les BCC (HR=1.42; 1.27-1.60), les β -bloquants (HR=1.62; 1.45-1.80) et les diurétiques (HR=1.92; 1.73-2.14). Les auteurs se sont de plus intéressés aux patients qui redémarreraient une seconde thérapie dans l'année qui suivait la cessation. Environ 54% à 75% avaient ainsi recommencé une seconde thérapie antihypertensive. Les patients qui avaient débuté initialement le traitement avec les ARA étaient plus susceptibles de redémarrer une seconde thérapie, comparativement aux patients prenant d'autres agents au départ.⁹⁰

Une étude de cohorte rétrospective a été effectuée à partir des bases de données de la RAMQ par Perreault et coll.¹⁸ afin d'évaluer la persistance au traitement AH de 21 011 patients âgés entre 50 et 64 ans sans antécédents de maladie cardiovasculaire et nouvellement traités pour hypertension artérielle essentielle. La période de grâce était de 60 jours. Ainsi, la persistance était de 75% lors des 6 premiers mois et a continué de baisser pour atteindre 55% au bout de trois ans. Après une année de suivi, les patients sous β -bloquant, BCC, IECA et ARA étaient plus adhérents (HR=0.71; 95% IC : 0.67-0.75) que ceux sous diurétiques. De plus, les patients ayant d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, comme le diabète (HR=0.86; 95% IC : 0.97-0.75) ou la dyslipidémie (HR= 0.71; 0.66-0.76) étaient plus persistants à la thérapie.¹⁸

Une étude récente de Burke et coll. réalisée au Royaume-Uni a voulu identifier la persistance générale au traitement AH ainsi que l'influence du type d'agent AH utilisé.⁸⁵ Cette étude observationnelle a été effectuée à partir des bases de données britanniques (General Practice Research Database). Les auteurs ont choisi une période de grâce de 90 jours. Sur un échantillon de près de 110 000 patients, les auteurs ont identifié un taux de

cessation de traitement de 20.3% à 6 mois et de 28.5% à un an, avec une durée médiane d'arrêt du traitement de 3.1 ans. Le taux de cessation à 1 an variait de 29.4% avec les ARA à 64,5% avec les diurétiques. De plus, 44% des patients ayant cessé leur traitement avec un premier agent antihypertenseur n'avaient pas repris leur traitement après 90 jours.⁸⁵

7.3 Déterminants de l'observance

Certains facteurs peuvent être associés à l'observance du traitement et constituer par conséquent des variables potentiellement confondantes pour lesquelles il faudra contrôler. Différentes études ont ainsi cherché à identifier les déterminants de l'observance. Une association entre l'âge et l'observance du traitement AH a été rapportée. En effet, plus le patient a un âge avancé, plus il serait observant.^{18,91} Une association entre la race et l'adhésion au traitement AH a également été retrouvée. Les individus de race noire sont ainsi moins adhérents à la thérapie antihypertensive que les individus de race blanche.⁹¹ Pour ce qui est de l'influence du genre sur l'observance au traitement AH, les résultats divergent selon les études. Ainsi, certains auteurs ont montré que la non adhésion thérapeutique est plus importante chez les femmes (OR=1.64) que chez les hommes (OR=1.14).⁹² Dans l'étude de Perreault et coll., effectuée à partir des bases de données de la RAMQ, et évaluant la persistance aux agents AH chez des nouveaux utilisateurs en prévention primaire, le fait d'être un homme était associé à des taux de cessation de la thérapie plus élevés.¹⁸ L'observance est aussi influencée par le statut socio-économique. L'étude précédente a en effet trouvé que le fait d'être prestataire de la sécurité de l'emploi était associé à des taux d'arrêt du traitement plus élevés.¹⁸ Une étude scandinave a également montré qu'un statut socio-économique défavorisé, évalué selon le type de couverture médicale, le profil occupationnel et les revenus, est associé à une diminution de l'adhésion thérapeutique.⁹³

Le statut de comorbidités du patient est par ailleurs relié à l'observance du traitement. L'étude de Perreault et coll. a montré que les patients ayant d'autres facteurs de

risque de maladies cardiovasculaires, comme le diabète (HR=0.86; 0.79-0.94) et la dyslipidémie (HR=0.71; 0.66-0.76), étaient plus persistants à la thérapie antihypertensive.¹⁸ Une étude de cohorte menée en Italie ayant tenté d'identifier les déterminants de la persistance chez des nouveaux utilisateurs d'agents antihypertenseurs pendant une durée d'une année a aussi montré que l'état de santé du patient avait une influence sur la persistance au traitement.⁹⁴ En effet, une hypertension sévère (HR=1.30; IC à 95% 1.18-1.43) et un état de santé sévère, reflété par un score de chronicité ≥ 3 (HR=1.22; IC à 1.15-1.30), ont augmenté le risque de cessation de la thérapie. Cette étude a aussi trouvé que l'histoire familiale de maladie cardiovasculaire et le diabète réduisaient quant à eux le risque d'arrêt du traitement.⁹⁴ La durée depuis laquelle une maladie chronique a été diagnostiquée aurait par ailleurs un impact sur l'observance. En effet, l'observance serait particulièrement fragile durant la période initiale de diagnostic de la maladie, cette période représentant une sorte de phase d'acceptance et d'ajustement face à celle-ci. D'ailleurs, Caro et coll. ont montré que la persistance au traitement était plus faible parmi les patients nouvellement diagnostiqués avec une HTA, comparativement aux patients avec une HTA établie.¹⁷

La complexité du régime thérapeutique, par le nombre de médicaments utilisés, constitue une autre menace à l'observance du traitement.⁹⁵ Le problème se voit particulièrement dans l'HTA où le nombre de médicaments requis augmente avec la sévérité de l'HTA. La fréquence d'administration est également reliée au manque d'observance. En effet, les résultats d'une méta-analyse ont montré qu'un traitement AH administré une fois par jour est associé à des taux d'adhésion plus élevés qu'un traitement administré 2 fois par jour ou plus.⁹⁶

7.4 Impact de l'observance sur les résultats cliniques

Dans les essais cliniques, une bonne adhésion au traitement est systématiquement reliée à une meilleure efficacité thérapeutique, particulièrement lors de la prise en charge

des maladies chroniques telles que l'HTA. En effet, la majorité des patients prennent leur médicament pendant au moins une année et ont des taux d'adhésion au traitement généralement supérieurs à 80%. L'adhésion au traitement AH résulte principalement en une diminution et surtout un contrôle de la pression artérielle qui est le fondement de la réduction du risque cardiovasculaire. Dans l'étude HOT par exemple, qui avait pour but d'évaluer l'influence d'une réduction ciblée de la pression artérielle sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, le plus bas taux d'incidence des événements cardiovasculaires majeurs a été enregistré chez les patients dont la pression artérielle était en moyenne de 82.6 mm Hg. Une analyse des facteurs pouvant influencer le contrôle de la pression artérielle a d'ailleurs montré que les patients adhérents avaient une plus faible pression artérielle systolique (-5.0 mm Hg) et diastolique (-3.0 mm Hg) que les patients non adhérents ($p \leq 0.02$).⁹⁷ Une méta-analyse de six études impliquant 814 patients a par ailleurs montré que les patients adhérents au traitement antihypertenseur avaient des valeurs de pression artérielle améliorées, comparés aux patients non adhérents (odds ratio = 3.44; 95% CI 1.60-7.37).¹⁴

A notre connaissance, une seule étude observationnelle a cherché à investiguer l'impact de l'adhésion au traitement AH sur l'incidence d'événements cardiovasculaires.⁹⁸ Une équipe australienne a ainsi conduit une enquête auprès d'une cohorte de patients ayant participé à l'étude ANBP-2.⁶³ Ce large essai clinique randomisé a comparé l'efficacité d'un diurétique à celle d'un IECA sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus âgés de 65 à 84 ans.⁶³ Afin de mesurer l'impact de l'adhésion au traitement, un questionnaire, dit « instrument de Morisky », et basé sur 4 questions a été envoyé à 6018 survivants de l'étude clinique, parmi lesquels 4039 ont répondu. Les résultats de l'étude ont montré que, comparés aux patients non adhérents au traitement, ceux qui étaient adhérents avaient moins de risque de développer un premier événement cardiovasculaire non fatal (HR=0.81; 0.97-0.98) ou de décéder suite à un événement cardiovasculaire (HR=0.68; 0.48-0.99). Cette étude a donc suggéré une association positive entre une bonne adhésion au traitement AH et des issues cliniques favorables. Toutefois,

étant basée sur un questionnaire, dont seule la spécificité a été démontrée, cette étude laisse place à certains biais qui limitent les conclusions. Les risques de biais de mémoire et de désirabilité sociale sont ainsi non négligeables. De plus, bien que le taux de réponse ait été assez satisfaisant (67%), les auteurs ont trouvé des différences dans les caractéristiques cliniques de base entre les répondants et les non-répondants. Le taux d'événements cardiovasculaires était ainsi plus de deux fois plus élevé parmi les non-répondants que les répondants ce qui peut dès lors introduire un biais de confusion, certains participants étant trop malades pour répondre.⁹⁸

8. les biais des études pharmacoépidémiologiques

Les études pharmacoépidémiologiques ont pour but d'évaluer *sans erreur* l'association entre une exposition (un médicament le plus souvent) et un événement. Du fait de l'absence de randomisation dans ce type d'études laquelle assure une comparabilité des groupes étudiés en tous points à l'exception de l'exposition d'intérêt, l'association observée ne peut être complètement attribuable de façon certaine au traitement évalué, autrement dit la mesure peut être erronée. Et si l'erreur aléatoire, qui résulte d'un manque de précision, peut être contrôlée par une simple augmentation de la taille d'échantillon, l'erreur systématique ou biais demeure plus difficile à gérer. Un biais se définit comme étant une distorsion dans la mesure de l'association entre une exposition et un événement qui tend à produire une estimation qui s'écarte systématiquement de la valeur réelle dans la population cible. Le biais peut être relié au choix des sujets à l'étude (biais de sélection), à la qualité de l'information collectée (biais d'information) ou à l'effet de variables externes (biais de confusion). Un biais particulier dit "biais de temps immortel" peut également être rencontré. Ces différents biais affectent la validité interne des études tant cliniques qu'observationnelles, c'est pourquoi il est primordial d'en évaluer la probabilité de survenue et l'importance, et de discuter des moyens de les contrôler.⁹⁹

8.1 Biais de sélection

Le biais de sélection est relié au mode de recrutement des sujets à l'étude ou à leur attrition (pertes au suivi, exclusion secondaire). Il en résulte que l'association retrouvée entre l'exposition et l'événement parmi les participants à l'étude diffère de la véritable association qui existe parmi l'ensemble des patients éligibles à l'étude. On distingue quatre principaux types de biais de sélection : le biais de référence, le biais de participation (self-selection), le biais de prévalence et le biais protopathique. Le biais de sélection doit être obligatoirement contrôlé lors la planification de l'étude.

Le *biais de référence* se produit lorsque une exposition, en général médicamenteuse, est suspectée d'avoir entraîné l'événement étudié, et que l'on identifie préférentiellement les sujets qui ont été exposés à ce médicament. Ce biais aura pour effet de surestimer la mesure d'association entre le médicament et l'événement. Dans notre étude qui évalue l'impact de l'adhésion aux agents AH sur le risque de MVC, tous les patients dans la cohorte devaient être exposés aux agents AH pour être inclus. En outre, la nature très symptomatique des événements vasculaires cérébraux fait en sorte qu'ils seront diagnostiqués indépendamment du niveau d'adhésion du patient. Par conséquent, la probabilité de survenue d'un tel type de biais est nulle.

Le *biais de participation (self-selection)* est lié au choix des patients de participer ou non à l'étude, ou encore de s'en retirer. Le biais peut survenir du fait que les patients qui acceptent de participer peuvent être différents de ceux qui refusent de participer. Dans notre cas, l'étude étant effectuée à partir de bases de données administratives, les sujets ne choisissent pas de participer ou non à l'étude, d'où l'absence de ce biais.

Le *biais de prévalence* est principalement rencontré dans les études cas-témoins lorsqu'on sélectionne des cas prévalents plutôt que des cas incidents. La prévalence étant fonction à la fois de l'incidence et de la durée de la maladie, la sélection des cas peut être

biaisée du fait de la durée de la maladie étudiée. En effet, la durée étant souvent un indicateur du pronostic de la maladie, une association positive impliquant les cas prévalents de bon pronostic pourrait ne pas se retrouver parmi les cas incidents. Dans notre étude, nous avons exclu les patients avec antécédents de maladie cardiovasculaire afin de s'assurer d'avoir uniquement des cas incidents de MVC, ce qui élimine le biais de prévalence.

Enfin, le dernier biais de sélection dit protopathique, et spécifique aux études pharmacoépidémiologiques, résulte d'une confusion dans l'établissement de la séquence temporelle entre l'exposition et l'événement (biais de causalité inverse). Il se produit lorsque ce sont les premiers symptômes de la maladie d'intérêt qui entraînent la consommation du médicament à l'étude, et est d'autant plus présent que le délai entre ces premiers symptômes et son diagnostic est long. Ce type de biais est particulièrement présent dans les études avec les banques de données dans lesquelles la date du diagnostic ne correspond pas forcément à la date des premiers symptômes. Étant donné que la MVC, qui est l'événement d'intérêt dans notre étude, a un délai d'apparition très court, le risque de biais protopathique apparaît très réduit. De plus, seuls les premiers événements vasculaires cérébraux ont été considérés, ce qui a été vérifié par l'exclusion des patients ayant présenté des signes de maladie cardiovasculaire dans les deux années précédant la date d'entrée dans la cohorte.

8.2 Biais d'information

Ce type de biais est relié à la qualité de collecte et de mesure des différentes variables à l'étude (exposition, événement, déterminants). Il conduit à mal classer les sujets en «malades/non malades» ou en «exposés/non exposés». Deux types d'erreur de classification peuvent être rencontrées, l'erreur différentielle et l'erreur non différentielle. Dans une étude observationnelle, le contrôle du biais d'information doit se faire lors de la planification de l'étude en ayant une définition claire et précise de l'exposition et de

l'événement et en utilisant des méthodes standardisées et objectives pour la mesure des données.

Le *biais de classification différentielle* survient lorsque la mauvaise classification est reliée à l'association entre l'exposition et l'événement. Ainsi, il se produit lorsque l'évaluation de l'événement attendu est influencée par la connaissance de l'exposition (études cas-témoins) ou que l'évaluation de l'exposition est influencée par la connaissance de l'événement (études de cohorte). Ce type de biais est non prédictible puisque la mesure d'association peut être surestimée (alors qu'elle peut ne pas exister) ou être sous-estimée (alors qu'elle existe en réalité). Des erreurs de classification différentielle peuvent être retrouvées dans notre étude du fait de l'utilisation de banques de données qui limitent l'accès aux données cliniques. Nous les décrivons dans la section réservée à la discussion.

En revanche, les banques de données permettent d'éviter deux types de situations pouvant entraîner le biais d'information différentiel. Le *biais de mémoire* est ainsi fréquemment rencontré dans les études cas-témoins rétrospectives où l'on fait appel aux patients pour se remémorer leurs expositions. En effet, les individus ayant eu l'événement ont tendance à mieux se rappeler des médicaments qu'ils ont pris que les témoins, peut-être parce qu'ils se sentent davantage concernés. L'utilisation donc de banques de données administratives ou encore le choix de témoins, qui dans la mesure du possible, ont une capacité similaire de se remémorer leurs expositions que les cas, permettent de contrôler pour ce type de biais.

Le *biais de détection* se voit parfois dans les études cas-témoins lorsque l'on cherche davantage à détecter l'exposition chez les patients malades plutôt que chez les témoins. Avec les bases de données, l'exposition est calculée systématiquement de la même manière pour les cas et les témoins, limitant ce type de biais.

Le *biais de classification non différentielle* se voit lorsque la mauvaise classification est indépendante de la relation entre l'exposition et l'événement. Il a pour conséquence de

diluer la force de l'association et de ramener le rapport de cotes ou le risque relatif vers l'unité (hypothèse nulle). A moins d'un cas extrême où l'association se verrait inversée, les conclusions de l'étude sont sous-estimées tout en restant en général valides. Dans notre étude, il est possible qu'une erreur de classification non différentielle ait pu être introduite au niveau de l'identification des événements par les codes diagnostiques ou encore au niveau de l'adhésion car on ne peut être absolument certains que le patient a réellement consommé son médicament. Toutefois, du fait que ces erreurs ne sont pas associées à un niveau d'adhésion particulier, elles ne risquent pas d'invalider les résultats mais seulement de sous-estimer la mesure d'association.

8.3 Biais de confusion / Biais d'indication

Le biais de confusion se produit lorsque l'association entre une exposition et un événement est modifiée par l'effet d'une tierce variable, généralement constituant un facteur de risque pour l'événement étudié. Pour être confondante, cette variable doit être associée à l'exposition et à l'événement, sans être impliquée dans la relation causale qui existe entre l'exposition et l'événement. Une variable de confusion peut être connue ou inconnue, mesurable ou non mesurable. Elle peut être responsable de la totalité ou d'une partie de l'association entre l'exposition et l'événement. Elle peut même masquer un effet ou l'inverser. L'absence de randomisation dans les études observationnelles augmente le risque de biais de confusion. On peut néanmoins contrôler pour les variables de confusion identifiables et mesurables, soit lors de la conception de l'étude par un appariement des groupes selon la variable de confusion d'intérêt, soit lors de l'analyse des données par des analyses stratifiées ou des analyses multivariées. Des analyses de sensibilité, proposées par Greenland, peuvent même être effectuées pour évaluer l'impact d'une variable confondante non mesurée.¹⁰⁰ Dans notre étude, le fait d'utiliser des bases de données administratives augmente, là encore, le risque de retrouver un biais de confusion. En effet, ces banques ne renferment pas d'informations relatives aux données cliniques et aux habitudes de vie. Du fait que ces informations sont reliées à la fois à l'exposition et à l'événement, ils peuvent

donc modifier l'association, d'où la nécessité d'en tenir compte dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

L'indication d'un traitement, c'est-à-dire la raison pour laquelle un médecin prescrit un traitement, constitue probablement la variable confondante la plus importante en pharmacoépidémiologie car il existe toujours une raison pour laquelle un médicament est prescrit et que cette raison est souvent associée à l'événement étudié. On parle alors de *biais d'indication*. Ce type de biais peut avoir la même conséquence que le biais de sélection à savoir la sélection d'un groupe de sujets exposés différent du groupe non exposés par des caractéristiques autres que le traitement, ces caractéristiques constituant un facteur de risque de l'événement. Un exemple de biais d'indication possible dans notre étude peut être retrouvé si les patients non adhérents ont une hypertension moins sévère que les patients adhérents. La mesure d'association risque alors d'être biaisée en faveur d'une surestimation de la mesure d'association entre l'adhésion aux agents AH et le risque de MVC.

Il est possible de contrôler le biais de confusion par indication lors de la planification de l'étude en choisissant un groupe témoin ayant un risque d'événement de base similaire à celui du groupe exposé. Par exemple, dans notre étude, seuls des nouveaux utilisateurs d'AH sans antécédents de maladie cardiovasculaire ont été identifiés. Lors de l'analyse des données, des analyses de sous-groupes ajustées peuvent être conduites (par exemple, chez les patients certaines comorbidités comme le diabète ou la dyslipidémie). Enfin, la méthode du score de propension peut également être utilisée. Elle permet d'optimiser l'ajustement statistique des variables pronostiques confondantes notamment lorsqu'elles sont nombreuses. Ainsi, à la suite d'une analyse multivariée, les variables confondantes sont agrégées en un score qui est alors assigné à chaque sujet. Ce score mesure intuitivement la probabilité pour un patient qui a certaines caractéristiques (celles correspondant aux variables agrégées en score) de recevoir le médicament étudié.

8.4 Biais de “ temps immortel ”

Le “temps immortel” désigne une durée de temps lors du suivi d’une cohorte durant laquelle l’événement à l’étude n’a pu avoir lieu.¹⁰¹ Ceci se produit généralement dans les études de cohorte dans lesquelles la définition de l’exposition est évaluée sur une certaine période de temps après l’entrée dans la cohorte. Dans ce cas, bien que le sujet ne soit pas réellement immortel durant cette période particulière, il doit nécessairement ne pas présenter l’événement jusqu’au début de l’exposition pour être classifié comme exposé. En d’autres termes, les sujets exposés ont un avantage de survie majeur par rapport aux non-exposés parce qu’ils sont assurés de survivre au moins jusqu’à ce que le médicament ait été dispensé. Un biais dit de “temps immortel” peut alors survenir du fait que cette période immortelle a été mal classifiée ou encore exclue. Ceci produit une surestimation du taux de l’issue chez les non-exposés et par conséquent la mesure d’association est biaisée vers le bas suggérant un effet encore plus protecteur du médicament. Ce type de biais est minimisé dans notre étude par le fait que qu’on utilise un devis cas-témoins niché dans une cohorte qui tient compte de dépendance temporelle de la variable d’exposition. Grâce à l’appariement pour le temps de suivi permis par ce devis, l’adhésion au traitement est calculée sur une même période.

9. Modification d’effet

Comme pour la confusion, l’interaction implique une tierce variable (modificateur d’effet) qui joue un rôle dans l’association entre l’exposition et l’événement. La différence, c’est que l’effet du médicament sur l’événement varie selon les niveaux du facteur de modification. De plus, contrairement à la confusion, c’est un phénomène que l’on veut décrire et non contrôler. Il faut alors présenter l’effet du médicament pour chaque niveau de ce facteur.

Méthodologie

1. Objectifs de l'étude

1.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de l'adhésion aux agents antihypertenseurs sur la survenue de maladies vasculaires cérébrales, chez des patients ayant nouvellement initié une intention de traitement avec ces agents, en prévention primaire de maladies cardiovasculaires.

2.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de notre étude est d'identifier les facteurs associés à une augmentation du risque de maladies vasculaires cérébrales chez les patients traités et d'estimer leur effet indépendant.

2. Source de données

Afin d'assembler la population à l'étude, nous avons croisé les bases de données administratives de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec et celles de Med-Echo. Nous avons utilisé, pour ce faire, le numéros d'assurance-maladie, identifiant unique pour chaque résident du Québec, et clé commune aux différentes bases de données. Ces numéros sont brouillés afin de préserver la confidentialité des données.

Les banques de données de Med-Echo contiennent les informations portant sur tous les patients québécois hospitalisés dans les établissements de soins généraux et spécialisés. Elles sont complètes pour les soins de courte durée et les chirurgies d'un jour. On y retrouve la date d'admission, le diagnostic principal et jusqu'à 15 diagnostics secondaires ainsi que la durée d'hospitalisation. Les banques de données de la RAMQ, organisme administrateur des programmes d'assurance de la province, renferment des informations issues de trois types de fichiers. Le premier fichier fournit les données démographiques, tels

que l'âge, le sexe, l'année de décès et le code postal des personnes couvertes par le régime d'assurance-maladie. Le second fichier est celui des données médicales. Il contient toutes les informations relatives aux services médicaux reçus rémunérés à l'acte, notamment leur nature, la date à laquelle ils ont été rendus, le type d'établissement (milieu hospitalier, urgence ou ambulatoire) où ils ont été effectués, et leurs codes diagnostiques, identifiés selon la classification internationale des maladies (CIM-9).¹⁰² Les codes de procédures y figurent également et sont déterminés selon la classification canadienne des procédures diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales.¹⁰³ Enfin, le fichier pharmaceutique comprend les données concernant les médicaments prescrits qui sont dispensés en milieu communautaire et remboursés par le régime provincial d'assurance médicaments. Ces données sont celles colligées par le pharmacien lors de l'exécution d'une ordonnance à savoir le nom (dénomination commune internationale), le dosage, la quantité de médicament remise au patient, la date et la durée de la prescription ainsi que la spécialité du médecin prescripteur. Ce fichier contient aussi les dates de début et de fin de couverture de l'individu couvert par le régime d'assurance médicaments. Les deux premiers fichiers rassemblent les données sur toutes les personnes couvertes par le régime d'assurance-maladie c'est-à-dire environ toute la population du Québec (98%). Les données du fichier pharmaceutique sont celles des bénéficiaires du régime d'assurance médicaments qui représentent près de 43% de la population québécoise. Il s'agit des individus prestataires de l'assurance-emploi, des personnes de moins de 65 ans n'ayant pas accès à un régime privé d'assurance collective, et enfin des personnes âgées de plus de 65 ans et depuis 1997. Entre 2002 et 2005, environ 94% des patients âgés de plus de 65 ans étaient couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ.¹⁰⁴

Les fichiers de la RAMQ et de Med-Echo ont déjà été utilisés à des fins de recherche pharmacoépidémiologiques et le fichier pharmaceutique, en particulier, a été validé.¹⁰⁵ Une étude a montré la validité de plusieurs codes diagnostiques figurant dans le fichier médical des bases de données de la RAMQ en les comparant aux dossiers médicaux des patients.¹⁰⁶ Pour ce qui est de la validité des codes diagnostiques dans les fichiers

d'hospitalisations, une étude américaine a rapporté une sensibilité de 80%, une spécificité de 96%, et une valeur prédictive positive de 91%, pour identifier les MVC ischémiques (CIM-9 : 433, 434, 436), en utilisant les 2 premiers diagnostics de sortie.¹⁰⁷ Ces valeurs étaient de 85%, 94%, et 83% respectivement, pour l'hémorragie intracérébrale (431).¹⁰⁷

3. Définition de la cohorte

Tout d'abord, nous avons identifié tous les patients âgés de 45 à 85 ans, ayant un diagnostic d'hypertension artérielle essentielle (codes CIM-9 401), et ayant nouvellement initié un traitement avec un agent AH de l'une des cinq principales classes d'AH (diurétiques, β -bloquants, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), pris seul ou en combinaison, entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2004. La date de la nouvelle intention de traitement a été définie comme date d'entrée dans la cohorte. Pour être considéré comme nouvel utilisateur, le patient ne devait pas avoir reçu de prescription d'AH dans les deux années précédant la date d'entrée dans la cohorte. Les sujets devaient d'ailleurs avoir été inscrits au régime de l'assurance médicaments pendant au moins 24 mois avant la date d'entrée dans la cohorte afin de vérifier l'absence de médicaments antihypertenseurs dans le fichier pharmaceutique et pouvoir valider le critère de nouvelle prescription d'agents antihypertenseurs.

Par la suite, seuls les patients ayant reçu au moins trois prescriptions dans les six mois suivant la date d'entrée dans la cohorte, et ayant eu une visite chez leur médecin traitant ainsi qu'une prescription d'AH chaque période de 1.5 années ont été inclus dans l'étude. Ces critères nous ont permis de s'assurer que les patients avaient réellement besoin d'un traitement pharmacologique.

En outre, les patients présentant des antécédents ou des symptômes de maladie cardiovasculaire à l'entrée dans la cohorte ont été exclus de l'étude. Pour cela, nous avons vérifié s'il y avait des codes diagnostics et des codes de procédures médicales reliées à ces

maladies dans le fichier des services médicaux cinq ans avant la date d'entrée dans la cohorte, ainsi que l'absence de médicaments marqueurs de maladie cardiovasculaire dans le fichier pharmaceutique dans les deux années précédant cette même date. La recherche pour les médicaments marqueurs de maladie cardiovasculaire s'est limitée à deux années avant l'entrée dans la cohorte car le régime d'assurance médicaments n'est entré en vigueur qu'en 1997. Quant au fichier médical de la RAMQ, sachant qu'il renferme des données sur une plus longue période, et ce pour tous les patients (qu'ils soient adhérents ou prestataires de la sécurité de l'emploi), il est donc possible de revenir sur l'historique médical autant qu'on le pense nécessaire. Dans notre cas, une période de cinq années avant la première intention de traitement nous a semblé suffisamment raisonnable pour pouvoir affirmer qu'un patient n'a pas d'antécédents de maladie cardiovasculaire si effectivement, il n'en a présenté aucun signe (diagnostic ou procédure) durant cette période. Combinées ensemble, ces deux périodes de recherche nous permettent de sélectionner, avec un certain degré de confiance, une cohorte de patients en prévention primaire de maladie cardiovasculaire.

Ainsi, ont été exclus, tous les patients présentant un signe :

- i. De cardiopathie ischémique, définie par l'un des éléments suivants : infarctus du myocarde, angor ou autres formes de cardiopathies ischémiques : codes diagnostiques (CIM-9 : 410-414); recours à une procédure médicale telle que la pose d'une endoprothèse vasculaire, une angioplastie ou un pontage coronarien dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte; utilisation de vasodilatateurs de type nitrates dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte;
- ii. D'autres formes de cardiopathies : codes diagnostiques (CIM-9 : 422; 424; 425; 429) dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte;
- iii. De cardiopathie due à l'hypertension artérielle : codes diagnostiques (CIM-9 : 402) dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte;
- iv. De maladies vasculaires cérébrales: codes diagnostiques (CIM-9 : 430-438); recours à des procédures médicales associées telles que l'endartérectomie carotidienne ou l'angioplastie cérébrale dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte; ou

- encore une prescription de nimodipine dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte;
- v. D'insuffisance cardiaque: codes diagnostiques (CIM-9 : 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, et 428.9).) dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte; utilisation des médicaments suivants : furosémide seul ou associé à i) digoxine, ii) IECA, iii) spironolactone, iv) β -bloquants ou carvedilol dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte;
 - vi. D'arythmies : codes diagnostiques de troubles de la conduction (codes CIM-9 : 426-427); recours à une procédure médicale impliquant un stimulateur ou un fibrillateur électrique dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte; utilisation de médicaments antiarythmiques (amiodarone, digoxine, quinidine, disopyramide, flécaïnide, méxilétine, procaïnamide, propafénone ou sotalol dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte;
 - vii. De maladie artérielle périphérique : codes diagnostiques (CIM-9 :440-447); codes de procédures médicales de revascularisation non coronarienne dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte; utilisation de pentoxifylline dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte;
 - viii. De néphropathie associée à l'hypertension artérielle : codes diagnostiques (CIM-9 :403-404) dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte;
 - ix. D'insuffisance rénale car cause d'HTA secondaire : codes diagnostiques (CIM-9 : 580-589); procédures médicales de type dialyse dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte; utilisation de marqueurs médicamenteux dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte;
 - x. D'hyperthyroïdie traitée : codes diagnostiques (codes CIM-9 : 242) dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte;
 - xi. De maladies cardiaques congénitales : codes diagnostiques (codes CIM-9 : 745-747) ou procédures associées dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte;

- xii. Ont également été exclus les patients ayant reçu des médicaments antiplaquettaires, de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou des anticoagulants dans les deux ans précédant la date d'entrée dans la cohorte.

Le suivi des patients s'est fait de la date d'entrée dans la cohorte jusqu'à la survenue du premier épisode de MVC ou la fin prédéterminée de l'étude (30 décembre 2005). Les patients dont la couverture par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ a pris fin, ou qui n'ont pas reçu de prescription d'AH durant 1.5 années suivant la dernière prescription d'AH remplie, ou qui ont décédé durant le suivi ont été censurés. La période de suivi a pu varier de six mois à cinq ans et demi.

Les taux décès de toutes causes et ceux par MVC ont été évalués dans la cohorte. Le décès par MVC a été certifié par un décès survenu dans les 30 jours ayant suivi l'hospitalisation pour MVC.

4. Devis de l'étude

Nous avons utilisé un devis cas-témoins niché dans une cohorte afin d'évaluer le risque de MVC associé avec le niveau d'adhésion aux agents AH.

4.1 Définition du cas-témoins niché dans une cohorte

Tous les sujets ayant développé un premier épisode de MVC (i.e. les cas) pendant la période de suivi ont été identifiés. Pour chaque cas, au plus 15 témoins ont été sélectionnés aléatoirement à partir de la population source de cas (i.e. la cohorte), et parmi les sujets à risque de développer l'issue au moment où survient le cas. Les témoins devaient donc avoir au moins le même temps de suivi que les cas. La date de survenue du cas et celle de sélection du témoin a été définie comme date index. Les cas et les témoins ont été appariés pour l'âge à l'entrée dans la cohorte et la durée de suivi. Notons que dans ce type de devis,

un sujet sélectionné comme témoin sera toujours éligible pour devenir un cas et un témoin peut être utilisé plus d'une fois.¹⁰⁸

Compte tenu des caractéristiques du devis, les rapports de cotes calculés estiment des rapports de densités d'incidence (Rate Ratio), et ce, sans qu'aucune condition particulière n'intervienne.¹⁰⁸ Il en est ainsi parce que nous avons sélectionné les témoins alors qu'ils pouvaient encore développer la maladie, et de façon proportionnelle au temps qu'ils contribuent au dénominateur de leur personne-temps dans la cohorte (échantillonnage dit par densité d'incidence).¹⁰⁸ Les témoins fournissent, par conséquent, la distribution d'exposition (le personne-temps des exposés par rapport à celui chez des non exposés) de la population entière d'où émanent les cas, et non seulement des non-malades comme dans une étude cas-témoins classique.¹⁰⁸

4.2 Justification du devis

Lorsque l'on étudie une exposition qui varie dans le temps comme c'est le cas dans notre étude, un niveau additionnel de complexité est introduit par le besoin de tenir compte de la variable d'exposition temps-dépendante aussi bien dans le devis de l'étude que dans les analyses. Ceci peut être réalisé avec un modèle de Cox qui tient compte de la dépendance temporelle de la variable d'exposition. Alternativement, l'approche du cas-témoins niché dans une cohorte peut être utilisée du fait que les informations sur l'exposition (et les covariables) des témoins sont obtenues au moment de la survenue de leur cas respectif.¹⁰⁹ Cette approche qui utilise la régression logistique conditionnelle donne des résultats similaires à la régression de Cox sur la cohorte entière, avec l'avantage d'une plus grande efficacité informatique du fait que seul un échantillon de la cohorte est analysé.

En outre, sachant que l'adhésion au traitement AH représente le pourcentage de journées où le patient prend son médicament AH sur une période donnée, celle-ci ne peut être comparée entre les sujets que si elle est calculée sur une même période de temps. Le

devis cas-témoins niché dans une cohorte présente la particularité de permettre l'appariement des cas et des témoins pour la période de suivi, d'où l'intérêt supplémentaire de l'utiliser afin d'évaluer l'association entre le risque de MVC et le niveau d'adhésion aux agents AH.

5. Critères d'évaluation principale (variable dépendante)

Les maladies vasculaires cérébrales représentent l'issue principale de l'étude. C'est un composite des événements suivants, identifiés dans la base de données en utilisant les codes diagnostiques de la CIM-9 : hémorragie intracérébrale (code 431), hémorragies intracrâniennes autres et sans précision (code 432), occlusion et sténose des artères précérébrales (code 433), occlusion des artères cérébrales (code 434), maladies vasculaires cérébrales aiguës mais mal définies (code 436), et maladies vasculaires cérébrales autres et mal définies (code 437).

6. Exposition (variable indépendante)

L'exposition correspond au niveau d'adhésion au traitement antihypertenseur. L'adhésion a été calculée sous forme de ratio de possession du médicament, défini comme le pourcentage de journées auxquelles le patient a été exposé à un médicament sur une période donnée. Étant donné que les cas et les témoins ont été appariés pour la durée de suivi, il est possible de calculer leur adhésion sur une même période de temps. Celle-ci est obtenue en soustrayant la date d'entrée dans la cohorte à la date index (date d'apparition du cas et date de sélection du témoin). De cette façon, les adhésions pourront être comparables entre elles. Le nombre de journées exposées au traitement a été déterminé à partir des dates de renouvellements en tenant compte de la durée de la prescription.

Un algorithme, basé sur les dates d'exécution des ordonnances, la quantité de médicaments dispensée ainsi que la durée prévue de l'ordonnance, a été développé en vue de calculer l'adhésion des patients aux agents AH. L'exposition a été calculée pour le

traitement AH de façon générale, indépendamment du type d'agent ou de la classe. Ainsi, si un patient changeait pour un autre agent d'une même classe ou d'une autre classe, nous n'en tenions pas compte dans le calcul de l'adhésion et dans l'analyse.

Pour faciliter l'interprétation des données, l'adhésion a été dichotomisée en deux catégories mutuellement exclusives: les Adhérents, définis par l'acquisition de 80% ou plus des doses requises; et les Non Adhérents, définis par l'acquisition de moins de 80 % des doses requises. Ce seuil a été choisi car il est fréquemment retrouvé dans les essais cliniques évaluant l'efficacité des thérapies antihypertensives.⁸³

7. Variables confondantes

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont susceptibles d'augmenter le risque de MVC et ainsi confondre l'association entre l'adhésion et l'incidence de MVC. Il apparaît donc indispensable de contrôler pour certains de ces facteurs lors de la planification et/ou lors des analyses statistiques.

Ainsi, pour éliminer l'effet confondant de l'âge, nous avons apparié les cas et les témoins pour cette variable. Ceci nous a empêchés toutefois d'évaluer l'impact de l'âge sur le risque de MVC. Les analyses statistiques ont été ajustées pour d'autres variables. Nous avons ainsi tenu compte du sexe des patients, identifié à la date d'entrée dans la cohorte, à partir du fichier de données démographiques contenu dans la base de données de la RAMQ. Le statut socio-économique a été estimé approximativement à partir du type de programme provincial de remboursement des médicaments dont bénéficie le patient à la date d'entrée dans la cohorte, puisque les revenus des sujets à l'étude ne sont pas connus. Les prestataires de la sécurité du revenu sont ainsi associés à un statut socio-économique bas. Les adhérents, c'est-à-dire les personnes de moins de 65 ans n'ayant pas accès à un régime privé d'assurance collective, sont considérés comme ayant un meilleur statut socio-économique.

Par ailleurs, les analyses ont pris en considération le développement d'une maladie cardiovasculaire durant le suivi. Il peut s'agir de maladies coronariennes (diagnostic d'infarctus du myocarde, angor ou autres formes de cardiopathies ischémiques CIM-9 : 410-414; recours à une procédure médicale telle que la pose d'une endoprothèse vasculaire, une angioplastie ou un pontage coronarien ou utilisation de nitrates); d'autres formes de cardiopathies (CIM-9: 422; 424; 425; 429); de cardiopathie due à l'hypertension artérielle (CIM-9: 402); d'insuffisance cardiaque (CIM-9: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, et 428.9 ou utilisation des médicaments marqueurs: furosémide seul ou associé à i) digoxine, ii) IECA, iii) spironolactone, iv) β -bloquants ou carvedilol); d'arythmies (CIM-9: 426-427, procédure médicale impliquant un stimulateur ou un fibrillateur électrique, ou utilisation de médicaments antiarythmiques; de maladies artérielles périphériques (CIM-9: 440-447, procédures médicales de revascularisation non coronarienne, ou utilisation de pentoxifylline; de néphropathie associée à l'hypertension artérielle (CIM-9: 403-404); de maladies cardiaques congénitales (CIM-9: 745-747 ou procédures associées); ou enfin l'utilisation marqueurs médicamenteux de maladies cardiovasculaires tels que les médicaments antiplaquettaires, l'acide acétylsalicylique à faibles doses ou les anticoagulants.

Nous avons aussi ajusté les données pour le diabète et la dyslipidémie. Ces variables ont été mesurées un an avant la date d'entrée dans la cohorte jusqu'à la date index et ont été considérées comme dichotomiques (oui/non). Le diabète a été identifié à partir des codes diagnostiques (CIM-9 : 250) ou l'utilisation de médicaments hypoglycémiants. La dyslipidémie a été identifiée grâce aux codes diagnostiques (CIM-9 : 272) ou l'utilisation d'hypolipémiants. Parmi les patients traités avec des hypoglycémiants ou des hypolipémiants, ceux diagnostiqués avec un diabète ou une dyslipidémie dans l'année précédant la date index étaient considérés comme nouvellement diagnostiqués pour diabète ou dyslipidémie, respectivement. Pour le reste des patients, nous avons mesuré le niveau d'adhésion aux antidiabétiques ou aux hypolipémiants, respectivement, dans l'année

précédant la date index. Ces patients ont été catégorisés en 2 groupes : adhérents à \geq de 80% des doses prescrites et non adhérents à $<$ 80% des doses prescrites. Les patients ayant reçu un diagnostic de diabète ou de dyslipidémie mais n'ayant jamais été traités ont été définis comme seulement diagnostiqués pour diabète ou dyslipidémie, respectivement. Pour tous ces groupes, la catégorie de référence est représentée par les patients sans diabète ou dyslipidémie, respectivement.

De plus, un score de maladie chronique (CDS) modifié, basé sur la méthode de Von Korff,¹¹⁰ a été mesuré pour les cas et les témoins un an avant la date index. Le CDS est une mesure du statut de comorbidités d'un individu, basé sur son historique de médicaments dispensés pour le traitement de maladie chronique.¹¹⁰ Le score est ainsi pondéré en fonction du nombre de maladies traitées et de leur sévérité. Le CDS a été dichotomisé en deux niveaux : $CDS \geq 4$ vs. $CDS < 4$.

Enfin, nous avons aussi ajusté les données pour le nombre de traitements AH reçus, marqueur de sévérité. C'est ainsi que nous avons identifié les patients sous monothérapie, bithérapie ou trithérapie un an avant la date index. La monothérapie a été considérée comme catégorie de référence.

8. Analyses des données

Une première analyse a porté sur les statistiques descriptives de la cohorte à la date index et du cas-témoins niché dans la cohorte. Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques ont ainsi été comparées entre les cas et les témoins. Les moyennes ont été utilisées pour les variables continues et les proportions pour les variables dichotomiques ou catégorielles.

Des modèles univariés et multivariés de régression logistique conditionnelle ont été construits pour estimer les rapports de taux de MVC en fonction du niveau d'adhésion au traitement antihypertenseur (Rate Ratio). Pour tenir compte du temps comme potentiel

modificateur d'effet de l'adhésion sur l'incidence de MVC, l'analyse du cas-témoins niché dans la cohorte a été stratifiée en fonction du moment d'apparition du cas, à savoir dans la première année de suivi et après un an de suivi. Cette stratification a été faite sur la base de résultats des essais cliniques de prévention primaire qui ont montré que l'effet des AH sur le risque de MVC devenait apparent après une exposition d'au moins une année.⁹ Les analyses ont été ajustées pour toutes les covariables décrites précédemment. Différentes analyses de sous-groupe ajustées ont également été effectuées, selon : l'âge à l'entrée dans la cohorte, le type pathologique de MVC (ischémique, hémorragique), la présence de diabète ou de dyslipidémie, et l'absence de diabète et de dyslipidémie.

En outre, des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de s'assurer de la robustesse des résultats. Nous avons ainsi cherché à tester l'impact de variables confondantes potentielles mais non mesurées sur les résultats en utilisant la méthode de Greenland et Steenland.^{100,111} Selon cette approche, les facteurs de risque non mesurés sont considérés comme étant moins fréquents chez les patients adhérents comparativement aux patients non adhérents. Différents scénarios avec différentes forces d'association (allant de 1.8 à 4.0 pour les patients à haut risque, et de 1.3 à 2.0, pour les patients à risque moyen) entre une variable confondante non mesurée (tabagisme, race et obésité) et le risque de MVC ont été élaborés. Pour chacun de ces scénarios, nous avons fait varier la prévalence de la variable confondante parmi les adhérents et les non adhérents entre 15% et 25%, respectivement (Tableau III). De cette façon, il est possible d'évaluer l'amplitude de la variation du rate ratio de MVC associé à l'adhésion au traitement antihypertenseur après l'ajustement pour des variables confondantes non mesurées, et à partir de combien l'association entre le facteur confondant et l'exposition pourrait inverser les résultats obtenus.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 8.2 (SA Institute, Cary, North Carolina, USA) et un niveau α de 0,05 a été utilisé comme seuil de signification statistique.

9. Calcul de la taille d'échantillon

Le calcul de taille d'échantillon pour l'issue principale de l'étude nécessite de connaître l'incidence de la maladie étudiée dans le groupe qui n'est pas exposé (i.e. le groupe non-adhérent), ainsi que la réduction du risque minimale à détecter. Pour ce qui est de l'incidence de MVC dans le groupe non-adhérent, nous ne disposons malheureusement pas de données dans la littérature. Par conséquent, il faudrait approximer la valeur de cette incidence en se basant notamment sur les données d'incidence annuelle de MVC dans la population générale et celles retrouvées dans les essais cliniques de prévention primaire dans le groupe placebo. Il ne faut toutefois pas oublier que ce n'est qu'une approximation assez grossière donnant un ordre de grandeur à l'échantillon dans la conception de l'étude. En effet, il est fort possible que le taux de MVC trouvé dans ces populations diffère de celui des patients non adhérents. Ainsi, dans le cas où le taux parmi la population générale ou dans le groupe placebo des études cliniques serait plus élevé que celui des patients non-adhérents, lesquels sont tout de même exposés au traitement, la différence trouvée entre les groupes adhérents et non adhérents serait alors plus grande que la différence réelle. Dans l'hypothèse contraire, où le taux dans la population générale ou le groupe placebo serait moins élevé que celui des patients non adhérents, la différence observée entre les groupes serait moins grande que la différence réelle entre adhérents et non adhérents. Cette dernière hypothèse est fort plausible dans la mesure où les patients dans notre étude sont plus à risque que la population générale et que ceux des essais cliniques randomisés, du fait d'une plus grande prévalence des facteurs de risque de MVC parmi nos patients.

Estimation de l'incidence à partir de la population générale

Une estimation de l'incidence de MVC a été faite à partir des données d'hospitalisations pour MVC rapportées par la fondation des maladies du cœur du Canada,⁴ (et tirées de la base de données sur la morbidité hospitalière de l'Institut canadien

d'information sur la santé), ainsi que des données démographiques de Statistique Canada de 2000 à 2001. Ainsi, l'incidence annuelle d'hospitalisations pour maladies vasculaires cérébrales chez les hommes et femmes Québécois âgés de 45 à 84 ans était de 0.5%.⁴ Étant donné que les patients inclus dans notre étude présentent au moins un facteur de risque cardiovasculaire qui est l'hypertension artérielle, il est fort probable que le taux de MVC dans notre population soit plus élevé que dans la population générale. Ainsi, pour un suivi moyen de trois ans, l'incidence sera probablement supérieure à 1.5%.

Estimation de l'incidence à partir des essais cliniques

L'incidence de MVC dans le groupe non-adhérent a également été approximée à partir de celle trouvée dans le groupe placebo d'essais cliniques évaluant l'efficacité des agents AH en prévention primaire. Dans deux études du Medical Research Council ayant comparé un diurétique ou un β -bloquant au placebo chez des patients hypertendus d'âge moyen (35-64 ans) et d'âge avancé (65-74 ans), les risques absolus de MVC à 5 ans dans le groupe placebo étaient de 1.3% et de 6.1%, respectivement. Les taux d'incidence de MVC étaient de 2.6 par 1000 patients-années et 10.8 par 1000 patients-années dans le groupe placebo, respectivement.^{51,52} Notons, toutefois que les populations à l'étude étaient en meilleure santé que celle dans notre étude, du fait qu'elles ne présentaient pas de diabète. En restant conservateur, nous estimons donc que l'incidence, dans notre population à l'étude, sera d'au moins 3% chez les non adhérents.

Risque minimal à détecter

Les essais cliniques de prévention rapportent une réduction relative du risque de MVC d'environ 30% à 40%. Nous avons fait les calculs de la taille d'échantillon pour un risque relatif de 0.65, en le faisant varier entre 0.50 et 0.80.

Taille d'échantillon

Considérant un taux d'incidence de MVC dans le groupe non adhérents de 3%, nous estimons qu'il faut environ 33 000 patients âgés de 45 à 85 ans pour détecter avec une puissance de 80% une différence du risque de MVC de 35% entre les adhérents et non adhérents, avec un seuil de signification de 5%.

10. Considérations éthiques

Toutes les données qui ont été utilisées pour la réalisation de ce projet sont et demeureront confidentielles. Le protocole a été soumis et approuvé par le comité d'éthique de l'Université de Montréal. La commission d'accès à l'information a approuvé l'utilisation des banques de données de la RAMQ et de Med-Echo.

Article

Effectiveness of Antihypertensive Agents in the Primary Prevention of Stroke

Fatima-Zohra Kettani, Pharm¹; Alice Dragomir, MSc¹; Robert Côté, MD, FRCPC²;
Louise Roy, MD, FRCPC³; Anick Bérard, PhD¹; Lucie Blais, PhD¹;
Lyne Lalonde, PhD¹; Pierre Moreau, PhD¹; Sylvie Perreault, PhD¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada

³Faculty of Medicine, University of Montreal Montréal, Québec, Canada

Correspondence should be addressed to:

Sylvie Perreault, PhD

Faculty of Pharmacy

PO Box 6128, Centre-Ville Station

Montréal, Québec

Canada

H3C 3J7

Tel: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée /
information withdrawn]

E-mail: [information retirée / information withdrawn]

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs d'un article

1. Identification de l'étudiant et du programme

Fatima-Zohra Kettani
KETF17617807

Msc. Sciences Pharmaceutiques
Médicaments et Santé des Populations

2. Description de l'article

Fatima-Zohra Kettani, Pharm¹; Alice Dragomir, MSc¹; Robert Côté, MD, FRCPC²; Louise Roy, MD, FRCPC³; Anick Bérard, PhD¹; Lucie Blais, PhD¹, Lyne Lalonde, PhD¹, Pierre Moreau, PhD¹, Sylvie Perreault, PhD¹

Effectiveness of Antihypertensive Agents in the Primary Prevention of Stroke

L'article a été soumis à Neurology

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que *Fatima-Zohra Kettani* inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre *Impact de l'adhésion aux agents antihypertenseurs sur l'incidence de maladies vasculaires cérébrales en prévention primaire*.

Alice Dragomir

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Robert Côté

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Louise Roy

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Anick Bérard

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

ACCORD DES COAUTEURS (SUITE)

Lucie Blais

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Lyne Lalonde

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Pierre Moreau

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Sylvie Perreault

Coauteur	Signature	Date
----------	-----------	------

Summary

Aims: The benefits of antihypertensive (AH) drugs on the risks of major cardiovascular outcomes have been demonstrated in clinical trials. However, about one half of hypertensive patients do not adhere well to their prescribed AH therapy in actual practice.

Objective: To assess the impact of adherence to AH agents on the incidence of cerebrovascular disease (CD) in real-world practice.

Methods: A cohort of 83 267 hypertensive patients was reconstructed from the Régie de l'assurance maladie du Québec databases. Subjects included were between 45 and 85 years old, initially free of cardiovascular disease, and newly treated for hypertension with AH agents between 1999 and 2004. A nested case-control design was conducted to study CD occurrence. Every case was matched for age and duration of follow-up with up to 15 randomly selected controls. The adherence to AH drugs was measured by calculating the medication possession ratio. Conditional logistic regression models were performed to assess the association between adherence to AH agents and CD, adjusting for various potential confounders.

Results: At cohort entry, the mean patient age was 65 years, 37.3% were male, 8.6% had diabetes, and 19.5% had dyslipidemia. High adherence ($\geq 80\%$) to AH drugs significantly decreased the risk of CD by 22% (RR: 0.78; 0.70-0.87) compared with lower adherence. Male gender, occurrence of cardiovascular disease during follow-up, and dyslipidemia were risk factors for CD.

Conclusion: High adherence to AH therapy is associated with a reduced risk of CD outside the context of clinical trials in primary prevention.

Introduction

Cerebrovascular diseases (CD) are a leading cause of mortality and morbidity worldwide.¹ Economically, they are a major driver of healthcare costs.¹ However, CD are also preventable and primary prevention is particularly important because more than 70% of CD are first events.¹

Hypertension represents the strongest modifiable risk factor for CD.¹ Clinical trials of primary prevention have shown that antihypertensive (AH) agents including diuretics, β -blockers, calcium channel blockers (CCBs), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) are associated with a 30 to 40% reduction in the incidence of CD within just a few years.^{3, 4}

Yet, the large reductions in risks associated with CD seen in clinical trials may not translate into better prognoses in the “real-world” setting, if patients have trouble adhering to their prescribed regimens. It is estimated that about one half of hypertensive patients do not adhere well to AH therapy.⁵ Adherence to AH drugs has been associated to controlled blood pressure, decreased hospitalizations rates and lower medical care costs.^{6, 7} However, there have been no large effectiveness studies assessing the relationship between adherence to AH medication and major cardiovascular outcomes. Our study aimed therefore to evaluate the association between adherence to AH therapy and incident CD among newly treated hypertensive patients for primary prevention.

Methods

Data sources

This retrospective population-based study used the “Régie de l’Assurance Maladie du Québec” (RAMQ) and Med-Echo databases. The RAMQ, which administers public healthcare insurance programs in the province of Québec, Canada, owns three types of databases. The beneficiary database lists age, gender, social assistance status and where relevant, date of death of all registered persons. The medical services database contains claims for all inpatient and ambulatory services and includes data such as the date, nature and location of medical acts, diagnoses and procedure codes. Diagnostic codes are classified according to the International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9).⁸ Surgical procedures codes follow the Canadian classification of diagnostic, therapeutic and surgical procedures.⁹ The pharmaceutical database provides data on delivered medication in community pharmacies such as the date of filling, name of the drug, dose, quantity, dosage form and duration of therapy. The Med-Echo database gathers information on acute care hospitalizations, such as date of admission, length of stay, and primary and secondary diagnoses. All databases contain a unique identifier, the individual’s health insurance number that serves as a link between them.

The RAMQ’s beneficiary and medical services databases and the Med-Echo databases include all residents covered by the Quebec provincial health insurance, i.e. the entire population. The RAMQ’s pharmaceutical database covers residents insured under the public drug plan comprising about 43% of the population. Those are mainly individual

aged ≥ 65 years, welfare recipients and since January 1997, individuals aged 64 years and younger who do not have access to a private insurance program. The loss of persons aged 65 years and over is estimated to have been minimal, since only 2.5% of them have opted to join a private insurance program.¹⁰

The pharmaceutical database has been evaluated and its validity confirmed.¹¹ As well, validity studies have been done for certain medical services claims of the Quebec administrative databases.¹² Other studies have assessed the validity of administrative hospital discharge data.¹³ For ischemic CD, the sensitivity was 80%, specificity was 96%, and positive predictive value was 91%; for intracerebral hemorrhage, those values were 85%, 94%, and 83%, respectively.¹³

Cohort definition

All subjects aged between 45 and 85 years old, who were newly treated with either diuretics, β -blockers, CCBs, ACE inhibitors, ARBs, or a combination between January 1, 1999 and December 31, 2004, and who were diagnosed with essential hypertension (ICD-9 code: 401) were identified. Patients were considered newly treated if they had not taken any AH agent in the 2 years before the cohort entry date, which was defined as the date of the first prescription. Only patients who had filled at least 3 AH prescriptions in the six months after their entry into the cohort were included. In addition, in order to ensure that the patients need a pharmacological treatment, the patients need to have had a medical visit to their physician and to have filled at least one AH prescription for each period of 1.5 years.

Furthermore, the subjects had to have no documentation of cardiovascular disease (CVD), based on the absence of a diagnosis (ICD-9) or medical procedure in the last 5 years, and any drug marker in the 2 years before the cohort entry date. Thus, we excluded patients who already had a CD, a coronary artery disease (CAD), a peripheral arterial disease (PAD), a chronic heart failure (CHF), or arrhythmia. Patients who received antiplatelets (except aspirin) or anticoagulants during the 2 years preceding the cohort entry were also excluded.

Subjects were followed up from the date of issuance of the first prescription of an AH agent until the first-ever CD event or the end of the study period (June 30th, 2005). Individuals who lost coverage under the RAMQ drug insurance or had not filled any AH prescription 1.5 years after the last one or died during follow-up were censored. The total death rate was assessed in the cohort.

Nested case control study

We conducted within our cohort a nested-case control study to evaluate the association between adherence to AH and the risk of CD. A CD was defined as a composite endpoint of intracerebral hemorrhage (ICD-9 431), other and unspecified intracerebral hemorrhage (432), occlusion and stenosis of precerebral arteries (433), occlusion cerebral arteries (434), acute but ill-defined CD (436), and other and ill-defined CD (437). All CD cases were identified, and up to 15 controls were randomly selected from the cohort based on the risk set of each case, using density sampling. With this method, controls are selected among subjects that were at risk of developing the outcome at the time was identified.¹⁴ In this

way, subjects could serve as controls for more than one case occurring at different times, and cases could serve as controls before they became cases, which will give an unbiased estimation of the rate ratio.¹⁴ Cases were matched to controls for age (± 1 year) at the cohort entry and duration of follow-up.

Exposure assessment

Adherence to AH treatment, defined as the extent to which a patient takes AH medication as prescribed, was estimated by calculating the “medication possession ratio” (MPR). The MPR corresponded to the total number of days’ supply of medication dispensed divided by the length of follow-up.¹⁵ Cases’ adherence was calculated from the start of follow-up to the time of the CD event (index date). For controls, the adherence was calculated from the start of follow-up to the time of selection (index date). The MPR was dichotomized, setting a threshold of MPR less than 80% to identify nonadherent patients, consistently with literature data.^{16, 17}

Covariates

Sex and social assistance were identified at the cohort entry date. The occurrence of a CAD, a CHF, a PAD or other CVD was assessed during follow-up. Also, the use of antiplatelet drugs (including ASA < 650 mg) was evaluated during follow-up. The number of AH therapies prescribed was assessed in the year before the index date (mono, bi or tritherapy). Diabetes and dyslipidemia were identified in the year prior cohort entry and during follow-up by ICD-9 codes or drug markers. Patients with diabetes or dyslipidemia diagnosed in the year preceding the index date were considered newly diagnosed. For the

other patients, the use of antidiabetic or hypolipidemic agents in the year before the index date was dichotomized into two levels: high adherence ($\geq 80\%$ of the prescribed doses) and low adherence ($< 80\%$). Patients who were diagnosed with diabetes or dyslipidemia but never treated were defined as such. The reference categories were subjects with no diabetes and subjects with no dyslipidemia, respectively. Finally a modified patient's chronic disease score (CDS) was evaluated in the year preceding the index date ($CDS \geq 4$ or < 4). The CDS is a comorbidity metric that uses drugs dispensed as surrogate markers for chronic illness instead of using clinical diagnoses.¹⁸

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed to compare baseline characteristics, using χ^2 analyses and Student's t-test. A nested case-control design was used and conditional logistic regression models were developed to estimate the crude and adjusted rate ratios (RR) for CD. The nested case-control approach is a useful alternative for cohort analysis when studying time-dependent exposures, given that the exposure and covariates information for controls reflects values corresponding to the time of selection of their respective case. This approach has been found to yield results that were similar to results of Cox regression on the full cohort, with the advantage of superior computational efficiency with the conditional logistic regression.¹⁹ To account for the possible effect of time, we stratified the analysis by the time of the case occurrence. Several subgroup analyses were conducted e.g. age groups, type of CD (hemorrhagic: ICD-9: 431-432; ischemic: 433-434-436), patients having

diabetes or dyslipidemia diagnosis, and those without diabetes and dyslipidemia. All models were adjusted for the covariates that were described previously.

Sensitivity analysis were performed to assess the impact of potential unmeasured confounders on the robustness of our results, using the Greenland's Monte Carlo approach.^{20, 21} We created different scenarios for 1) the relation between the unmeasured confounder and CD; and 2) the estimated proportions of the unmeasured confounder across adherence groups. Then for each scenario, we evaluated how the RR changes after adjusting for the unmeasured confounder.

We performed all statistical analysis using Statistical Analysis System Software for Windows Version 8 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) with a 95% precision.

Ethical considerations

The study was approved by the Research and ethics Committee of the University of Montreal.

Results

Patients' characteristics

After applying the inclusion and exclusion criteria (Figure 1), the cohort consisted of 83,267 patients with a mean age at entry of 65 years, 37.3% of whom were male, 11.6% welfare recipients, 8.6% diabetics, and 19.5% with dyslipidemia (Table 1). As first AH monotherapy treatment, diuretics and ACE inhibitors were similarly the most used (26%). Combined therapy was less likely to be prescribed at the start of therapy (4%). As shown in Table 1, there were no major differences in baseline characteristics across the 5 AH drug classes. Of the 3565 cases of CD identified in our study, 77.3% were ischemic CD, 2.9% were intracerebral hemorrhage, and 19.8% were other and ill-defined CD.

During follow-up, 4.3% of patients had a CD (1.3 per 100 person-years), 13.7% developed a CAD (4.3 per 100 person-years), 4.7% presented a CHF (1.5 per 100 person-years), 3.7% had a PAD (1.2 per 100 person-years), 15.8% suffered of other CVD (4.9 per 100 person-years), and 25.5% took antiplatelets drugs without any CVD (7.9 per 100 person-years). The percent of total death during follow-up was 3.1% (1.0 per 100 person-years).

There were significantly more male, welfare recipients, patients with diabetes or dyslipidemia and users of antiplatelets drugs among cases than among controls. All CVD events that have occurred during follow-up were significantly more prevalent among cases than controls (Table 2).

Impact of adherence level to AH drugs on CD

The multivariate analysis (Table 3) revealed that adherence of $\geq 80\%$ to AH drugs was associated with a decreased risk of CD (RR: 0.78; 0.70-0.87) compared to lower adherence, and this after at least one year of exposure.

Risk factors for CD

The adjusted model showed that male gender, social assistance, antiplatelet use, dyslipidemia, and higher CDS increased significantly the risk of CD (Table 3). Developing of a CAD, a CHF, a PAD, or other CVD events during follow-up increased significantly CD risk from 2.0 to 4.6, and those estimates were nearly 1.5 to 2 times higher in the earlier period after the occurrence of CVD.

Subgroup analyses

Among subjects older than 65 years, high adherence to AH drugs lessened significantly the risk of CD (RR: 0.77; 0.68-0.89) compared to reference group; the risk reduction was not significant among patients younger than 65 years (OR: 0.81; 0.65-1.00). The risk reduction for CD was significant for ischemic CD (R: 0.80; 0.70-0.91) but not for intracerebral hemorrhage (RR: 0.77; 0.32-1.85). Finally, among patients with diabetes or dyslipidemia, those with high adherence had a decreased risk of CD (RR: 0.74; 0.58-0.93). Similar results were observed with patients without diabetes or dyslipidemia.

Sensitivity analyses

The reduction in the incidence rate of CD did not vary (RR: 0.78; 0.69-0.89) when we excluded patients with ICD-9 code 437 that may reflect a variety of vague conditions.

In the Monte-Carlo analysis (Table 4), only in scenarios with the highest probability (scenarios 5 and 6), with 15% smokers in the high adherence level group as compared to 25% smokers in the low adherence level group and with a risk factor ranging from 3.0 to 4.0, the relationship became non significant without being inverted.

Discussion

Our study reveals that high adherence to AH agents ($\geq 80\%$) is associated with a 22% decreased risk of CD events among newly treated hypertensive patients in the primary prevention setting, compared to lower adherence. This association was only found after one year of exposition confirming that AH effectiveness in CD prevention presents a delay before it becomes apparent.³ The risk reduction associated with medication adherence was consistent across several patient subgroups.

To our knowledge, the association between AH medication adherence and the risk of CD has not been yet evaluated in the context of real practice. Clinical trials for primary prevention demonstrated the benefits of AH drugs on reducing the incidence of CD.^{3, 4} Because these medications were shown efficacious compared with placebo in a highly-controlled environment, our study was intended to evaluate their effectiveness in real-world practice, and in particular, to assess the impact of medication adherence. Our observed risk reduction was in the same direction of those reported in meta-analysis of clinical trials, which further supports the importance of adherence as a key factor for good clinical outcomes. Diuretics and/or β -blockers have been found to reduce the incidence of CD by 38% (95% CI: 31-45).³ Compared with placebo, ACE inhibitors and CCBs decreased the risk of CD by 28% (95% CI: 19-36), 38% (95%CI: 18-53), respectively.⁴ ARBs reduced the incidence of CD by 21% (95% CI: 10-31), compared with controls.⁴ Another meta-analysis showed that compared with placebo, an untreated control group, or usual care, any

AH active treatment was associated with important reductions in the risk of CD (RR: 0.69; 0.64-0.74).²²

The coefficients associated with CD risk factors such as male sex, social assistance, the presence of CVD or dyslipidemia agreed with literature data.^{1, 23, 24} Previous studies showed that men are at higher risk of CD (RR: 1.50; 95% CI: 1.01-2.22) than women, and that low socio-economic groups have higher rates of CD incidence (RR: 1.65; 1.21-2.23) than higher groups. Patients with evidence of CAD, CHF or PAD have an increased risk of first CD as compared with those without such a history (RR: 1.73; 1.68-1.78 for men; RR: 1.55, 1.17-2.07 for women).¹ Finally, high total cholesterol levels are associated with a 2-fold risk of ischemic CD.¹

Our design took into account the potential for some methodological problems. To avoid selection bias, we only used incident AH users. As with any pharmacoepidemiologic study, the potential for confounding by indication should be cautiously assessed. Firstly, giving that the patients studied were all receiving AH agents, the likelihood of such a bias is minimal.²⁵ On the other hand, we could not control for all characteristics that may influence the physicians' choice. Unmeasured comorbidity as well as missing data of hypertension level could lead to residual confounding effects. Though, there is no reason to believe that prescribing of different AH agent would be strongly influenced by the hypertension level. The analysis of available baseline characteristics did not reveal preferential prescribing of a particular AH agent to sicker patients. Secondly, patients with comorbidities may have more motivation to be adherent to prescribed AH agents, and may

also be more likely to have CVD events. Thus, to further minimize the bias, we adjusted for several CVD risk factors such as diabetes, dyslipidemia, and occurrence of CVD (excluding CD) after starting AH therapy.

Thirdly, the RAMQ databases do not provide any information on clinical data and thus does not permit adjustment for clinical severity of hypertension. Severely hypertensive patients, at higher CD risk, often require more than an AH agent to achieve BP control.²⁶ These patients may also be less likely to be adherent to therapy, which may lead to a bias.²⁷ In the current study, we identified patients on monotherapy, bitherapy or tritherapy in the year to the index date to adjust for hypertension severity.

Fourthly, we could not adjust for blood glucose and cholesterol levels. So for patients who received drugs for their diabetes or dyslipidemia, we assessed their adherence level to these medications and its impact on CD risk. In particular, our results revealed that high adherence to hypolipidemic drugs decreased the risk for CD by 20%. This confirms recent reports which have shown that statin therapy reduced major CD by 14.4% in the primary prevention of CVD.²⁸

Fifthly, our follow-up period was shorter compared to the large randomized clinical trials. However, our median of follow-up was 3.3 years, and a maximum of 6.5 years which is reasonable length to detect possible differences in outcomes. Sixthly, death was also considered as an issue. For instance, most of the deaths occurred relatively soon after a CVD event and therefore, we captured more likely CD related deaths.

Seventhly, we did not have access to any information regarding patients' lifestyles such as smoking, physical inactivity, poor diet or obesity. These factors are well-documented risk factors for CVD.¹ They are also more likely to be present among patients who do not adhere to their medication, leading to a potential bias. Indeed, we cannot exclude that adherence to drug therapy may be a surrogate marker for overall healthy behaviour.²⁹ The sensitivity analysis assessed the robustness of our findings regarding potential biases introduced by unmeasured confounders. Highest probability of unmeasured confounders along with a risk of CD ranging from 3.0 to 4.0 will give a nonsignificant RR (without being inverted), and based on these scenarios, bias of that magnitude is unlikely to be present.

Eighthly, there might be some missing or erroneous codes so that subjects with a history of CVD were not identified. However, the probability of such non misclassification may be low because we had access to relevant medical and drug information for patients over a period of several years before their entry into the cohort.

Finally, the analysis utilized prescription refill patterns to assess exposure and therefore does not ascertain whether the dispensed medication was actually taken by the patient. However, some data suggests a good correlation between pharmacy dispensing records and cumulative drug exposure and gaps in medication-supply.³⁰

In summary, this study of real-world drug utilization patterns in the Canadian setting showed that adherence to AH medication is associated with a decreased risk of CD in the context of primary prevention of CVD. Adherence to pharmacological therapy is a key factor in determining the success of various therapeutic approaches, thus greater attention

should be paid to this aspect which may result in improved patient outcome. Educational strategies and interventions involving both health professionals and patients must be increased to enhance adherence to CVD medications if we are to maximise the health benefits in the population as a whole.

Acknowledgements

The Canadian Institutes Health Research (CIHR) supported this work. Sylvie Perreault is a research scholar who receive financial support from the Fonds de recherche en santé du Québec. Lucie Blais and Anick Bérard are research scholars who receive financial support from the CIHR. Fatima-Zohra Kettani is the recipient of a master's scholarship from the Groupe de Recherche Universitaire sur le Médicament (GRUM).

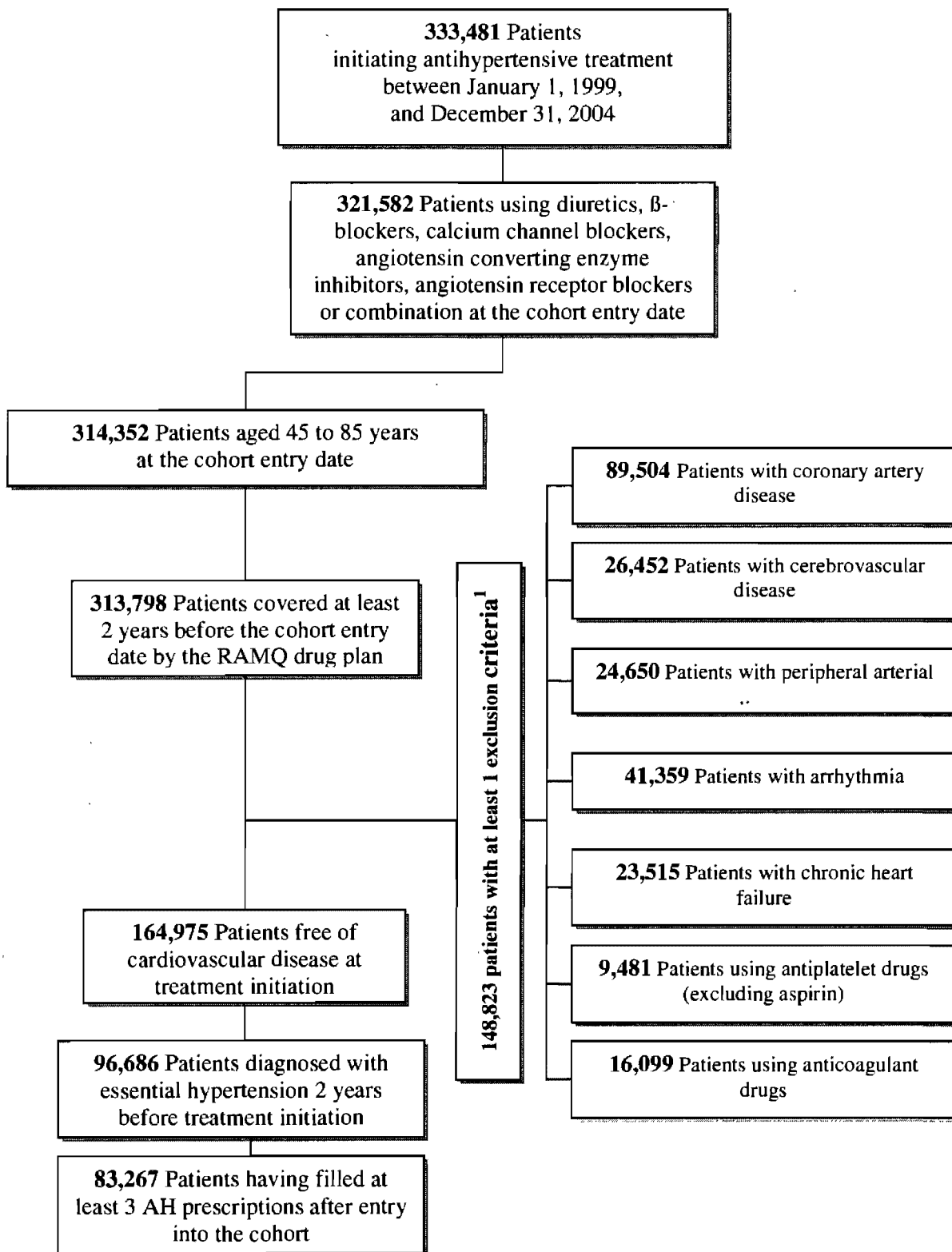


Figure 1

Flow chart of inclusion and exclusion criteria. Exclusion criteria were assessed in the 5 years preceding the cohort entry for diagnoses and medical procedures and 2 years prior the cohort entry for the medication.

Table 1: Characteristics of Patients Initiating a New Antihypertensive Treatment in Quebec RAMQ Database in 1999-2005

	Antihypertensive Drug Class *						
	Entire Cohort	Diuretics	β -blockers	Calcium channel blockers	Angiotensin converting enzyme inhibitors	Angiotensin receptor blockers	Combined therapy
No. patients	83,267	21,542	8,601	11,257	21,552	16,644	3,671
Follow-up time, days (SD)	1160 (\pm 614)	1159 (\pm 625)	1256 (\pm 630)	1198 (\pm 615)	1196 (\pm 614)	1088 (\pm 583)	938 (\pm 540)
Mean age, years (SD) *	65 (\pm 10)	66 (\pm 9.9)	62 (\pm 10)	66 (\pm 10)	64 (\pm 10)	64 (\pm 10)	63 (\pm 10)
Male Sex (%)	37.3%	28.0%	33.9%	40.8%	42.4%	40.8%	42.9%
Social assistance (%) *	11.6%	10.6%	14.7%	11.4%	12.1%	10.2%	13.1%
Diabetes (%) †	8.6%	3.2%	3.5%	4.4%	19.2%	7.7%	6.1%
Dyslipidemia (%) †	19.5%	17.0%	16.8%	16.4%	23.7%	20.7%	18.7%

*: At treatment initiation.

†: ICD-9 or pharmacologic treatment in the year preceding the cohort entry.

Table 2: Characteristic of Patients having experienced Cerebrovascular Disease and Their Matched Controls

	Cases occurring <i>in the first year of follow-up</i> and their controls			Cases occurring <i>after one year of follow-up</i> and their controls		
	Cases	Controls	p-value*	Cases	Controls	p-value*
No. of subjects	1,301	19,459		2,264	33,561	
Age (years), mean (SD) †	69 (±9)	69 (±9)	1.00	69.0 (±9)	69.0 (±9)	1.00
Antihypertensive agents adherence §						
<80 % (n=9,083)	13.4	11.9	0.12	22.8	18.1	<0.0001
≥80 % (n=47,502)	86.6	88.1		77.2	81.9	
Sex (% male)	44.5	35.2	<0.0001	39.5	33.9	<0.0001
Social assistance (%) †	7.8	6.8	0.08	10.0	6.9	<0.0001
Having a CAD during follow-up (%) §	5.5	2.1	<0.0001	8.4	6.3	<0.0001
Having a CHF during follow-up (%) €	1.2	0.5	0.0001	2.5	1.6	0.002
Having a PAD during follow-up (%) £	4.4	1.9	<0.0001	5.0	2.1	<0.0001
Having other CVD events during follow-up (%) ℓ	6.2	2.3	<0.0001	12.2	7.9	<0.0001
Having ≥2 CVD events during follow-up (%)	5.5	1.1	<0.0001	17.9	7.7	<0.0001
Use of antiplatelets ₯	9.4	5.8	<0.0001	11.8	10.3	0.03

Diabetes Mellitus (%) [‡]	12.9	10.7	0.01	21.5	16.3	<0.0001
Diagnosed and non treated (%) [‡]	4.4	3.7		6.7	6.0	
Newly diagnosed for diabetes (%) [‡]	3.2	2.8		2.0	1.3	
Antidiabetic agents adherence < 80 % (%) ^{‡¶}	1.5	1.0	0.027	3.8	2.4	<0.0001
Antidiabetic agents adherence ≥ 80 % (%) ^{‡¶}	3.7	3.1		8.8	6.8	
Dyslipidemia (%) [‡]	26.4	24.2	0.07	38.2	35.1	0.0006
Diagnosed and non treated (%) [‡]	2.2	2.9		3.2	3.9	
Newly diagnosed for dyslipidemia (%) [‡]	14.6	9.4		9.0	5.2	
Hypolipidemic agents adherence < 80 % (%) ^{‡¶}	3.5	2.9	<0.0001	9.2	7.2	<0.0001
Hypolipidemic agents adherence ≥ 80 % (%) ^{‡¶}	6.0	7.6		17.1	18.9	
Chronic disease score ≥4 (%) [#]	7.3	6.6	0.24	11.6	8.2	<0.0001

^{*}: The p-values are related to analyses made to compare cases with controls. [†]: At the treatment initiation.

[‡]: Medication Possession Ratio (%).

[§]: Diagnosis of CAD (ICD-9 codes 410-414), medical procedure (coronary artery bypass grafting, angiography or angioplasty) or use of nitrates.

[€]: Diagnosis of CHF (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide alone or with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers.

[£]: Diagnosis of PAD (ICD-9 codes: 440-447), medical procedure (noncoronary angioplasty) or use of pentoxifylline.

[†]: Diagnosis of other CVD: arrhythmia ((ICD-9 codes: 427-427.9), medical procedure using a pacemaker or use of antiarrhythmics); valvular heart disease, or use of anticoagulants.

[¶]: Antiplatelets users: use of dipyridamole, sulfapyrazone, ticlopidine, dipyridamole+ aspirin, clopidogrel, aspirin in doses ranging from 80 mg to 650 mg, and that without CVD events.

[‡]: ICD-9 or pharmacologic treatment.

[¶]: Medication Possession Ratio (%) in the year before the index date.

[#]: In the year before the index date.

Table 3: Rate Ratio of Cerebrovascular Disease

	RATE RATIO (95% CONFIDENCE INTERVAL)			
	Cases occurring <i>in the first year of follow-up and their controls</i>		Cases occurring <i>after one year of follow-up and their controls</i>	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
Antihypertensive agents Adherence ^s				
< 80 %	Reference	Reference	Reference	Reference
≥ 80 %	0.87	0.86 (0.72-1.03)	0.75	0.78 (0.70-0.87)
Bitherapy (vs. Monotherapy)	1.57	1.35 (1.17-1.57)	1.09	1.03 (0.94-1.14)
Tritherapy (vs. Monotherapy)	1.82	1.47 (0.92-2.35)	1.35	1.09 (0.90-1.33)
Sex (Male vs. Female)	1.48	1.39 (1.24-1.56)	1.28	1.17 (1.06-1.28)
Social assistance (Y vs. N)	1.23	1.14 (0.92-1.42)	1.62	1.46 (1.26-1.70)
Having a CAD during follow-up (Y vs. N) ^s	2.88	2.68 (2.47-4.22)	1.37	2.04 (1.73-2.40)
Having a CHF during follow-up (Y vs. N) ^e	2.80	3.57 (2.07-6.15)	1.56	2.29 (1.70-3.09)
Having a PAD during follow-up (Y vs. N) [£]	9.47	8.40 (7.56-14.93)	3.18	4.56 (3.67-5.67)
Having other CVD events during follow-up (Y vs. N) ^l	2.79	3.25 (2.50-4.22)	1.62	2.36 (2.04-2.74)
Having ≥2 CVD during follow-up (Yes/No)	5.50	7.05 (5.05-9.83)	2.73	3.54 (3.02-4.15)
Use of antiplatelets (Yes/No) ^f	1.69	2.06 (1.68-2.53)	1.15	1.70 (1.48-1.97)

No diabetes	Reference	Reference	Reference	Reference
Diabetes diagnosed and non treated [¥]	1.19	1.11 (0.84-1.48)	1.17	1.12 (0.93-1.34)
Newly diagnosed with diabetes [¥]	1.13	0.95 (0.68-1.33)	1.52	1.34 (0.97-1.86)
Antidiabetic agents adherence < 80 % ^{¥¶}	1.47	1.31 (0.81-2.11)	1.60	1.22 (0.94-1.58)
Antidiabetic agents adherence ≥ 80 % ^{¥¶}	1.24	1.17 (0.87-1.59)	1.35	1.22 (1.03-1.44)
No dyslipidemia	Reference	Reference	Reference	Reference
Dyslipidemia diagnosed and non treated [¥]	0.75	0.76 (0.51-1.12)	0.78	0.89 (0.69-1.15)
Newly diagnosed with dyslipidemia [¥]	1.65	1.19 (1.00-1.42)	1.83	1.40 (1.18-1.66)
Hypolipidemic agents adherence < 80 % ^{¥¶}	1.18	1.17 (0.86-1.61)	1.30	1.10 (0.93-1.29)
Hypolipidemic agents adherence ≥ 80 % ^{¥¶}	0.66	0.68 (0.53-0.87)	0.89	0.80 (0.70-0.91)
Chronic Disease Score (≥4 vs. <4) [#]	1.13	1.13 (0.90-1.41)	1.47	1.23 (1.06-1.43)

The legend is similar to Table 2.

Table 4: Change in Rate Ratios of Cerebrovascular Disease after Adjustment for Unmeasured Confounders

	Prevalence of risk factor [¶]		OR* (95% IC)		Estimated RR (95% IC) of Cerebrovascular disease
	(high risk; medium risk) [†]		High risk [†]	Medium risk [†]	
	High adherence group	Low adherence group			
Scenario1	15% (8%; 7%)	19% (12%; 7%)	1.8 (1.2-2.3)	1.3 (1.1-1.8)	0.80 (0.72-0.90)
Scenario2	15% (8%; 7%)	19% (12%; 7%)	2.5 (1.6-3.5)	2.0 (1.2-3.0)	0.82 (0.73-0.92)
Scenario3	15% (8%; 7%)	25% (12%; 13%)	1.8 (1.2-2.3)	1.3 (1.1-1.8)	0.82 (0.73-0.92)
Scenario4	15% (8%; 7%)	25% (18%; 7%)	3.0 (1.2-4.0)	2.0 (1.1-3.0)	0.91 (0.78-1.08)
Scenario5	15% (8%; 7%)	25% (18%; 7%)	4.0 (1.2-5.0)	2.0 (1.1-3.0)	0.96 (0.81-1.16)

* Risk factor between the confounder and CD;

[†] High risk; medium risk are defined as smokers (current smokers or former smokers) or obesity (severe or moderated);

[¶] Proportion at high risk factor and medium risk factor among high adherence and low adherence groups.

- (1) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006;113(24):e873-e923.
- (2) Heart and Stroke Foundation of Canada. The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada 2003. Ottawa, Canada. Report No.: 1-896242-30-8.
- (3) Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50(2):272-98.
- (4) Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
- (5) Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(4):357-62.
- (6) Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006;12(3):239-45.
- (7) Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005 June;43(6):521-30.
- (8) Statistics Canada Health Division. Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. 2nd edition. 1986. Ottawa, Ontario, Canada: Supply and services.
- (9) World Health Organization International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9th revision. 1977. Geneva, Switzerland: World Health Organization. (Publication no. PHS 80-1260).

- (10) Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Statistiques Annuelles (Report). Québec: Régie de l'Assurance Maladie du Québec; January 1996.
- (11) Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):999-1009.
- (12) Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57(2):131-41.
- (13) Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr. Validating administrative data in stroke research. *Stroke* 2002;33(10):2465-70.
- (14) Etminan M. Pharmacoepidemiology II: the nested case-control study--a novel approach in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacotherapy* 2004;24(9):1105-9.
- (15) Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1280-8.
- (16) Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975;1(7918):1205-7.
- (17) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
- (18) Von KM, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 1992;45(2):197-203.
- (19) Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol* 2005;5(1):5.
- (20) Greenland S. Sensitivity analysis, Monte Carlo risk analysis, and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Anal* 2001;21(4):579-83.
- (21) Steenland K, Greenland S. Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer. *Am J Epidemiol* 2004;160(4):384-92.

- (22) Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
- (23) Li C, Engstrom G, Hedblad B, Janzon L. Sex-specific cardiovascular morbidity and mortality in a cohort treated for hypertension. *J Hypertens* 2006 August;24(8):1523-9.
- (24) Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol* 2006 y;5(2):181-8.
- (25) Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol* 1999;149(11):981-3.
- (26) Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, Leiter LA, Lewanczuk RZ, Schiffrin EL, Hill MD, Arnold M, Moe G, Campbell TS, Herbert C, Milot A, Stone JA, Burgess E, Hemmelgarn B, Jones C, Larochelle P, Ogilvie RI, Houlden R, Herman RJ, Hamet P, Fodor G, Carruthers G, Culleton B, DeChamplain J, Pylypchuk G, Logan AG, Gledhill N, Petrella R, Tobe S, Touyz RM. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol* 2006;22(7):583-93.
- (27) Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? *Curr Hypertens Rep* 2000;2(6):515-24.
- (28) Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(21):2307-13.
- (29) McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 1997;157(17):1921-9.
- (30) Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, Canning C, Platt R. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999;37(9):846-57.

Discussion

De larges essais cliniques randomisés ont évalué et démontré l'efficacité des 5 principales classes d'agents antihypertenseurs dans la réduction des événements cardiovasculaires, incluant les MVC, en prévention primaire.⁹⁻¹¹ Malheureusement, peu d'études observationnelles ont évalué leurs bénéfices cardiovasculaires dans un contexte réel d'utilisation. Notre étude est donc, à notre connaissance, l'une des premières à évaluer l'efficacité réelle de des agents AH à travers l'étude de l'impact de l'adhésion à ces agents sur le risque de MVC en prévention primaire, chez des patients âgés de 45 à 85 ans, et nouvellement traités pour hypertension artérielle.

Ainsi, notre étude a montré une association positive entre une adhésion à plus de 80% des doses prescrites d'agents AH et le risque de MVC en prévention primaire. En effet, les patients qui étaient adhérents à $\geq 80\%$ ont eu un risque de MVC réduit de 22% (RR=0.78; IC à 95% : 0.70-0.87) comparativement à ceux qui étaient adhérents à $< 80\%$. Cette mesure d'association n'a pas varié (RR=0.78; 0.69-0.89) lorsque nous avons exclu le code ICD-9 437 qui désigne un certain nombre de conditions considérées vagues. L'adhésion à $\geq 80\%$ a réduit le risque de MVC ischémique (RR=0.79; 0.70-0.91) et celui d'hémorragie intracérébrale (RR=0.77; 0.32-1.85), bien que dans ce dernier cas, la diminution ne soit pas statistiquement significative. Nous avons choisi de mesurer l'adhésion générale aux 5 principales classes d'agents antihypertenseurs à savoir les diurétiques, β -bloquants, BCC, IECA et ARA, sans distinguer entre les classes. Notre choix a été guidé par le fait que les recommandations actuelles sur la prise en charge et le traitement de l'HTA non compliquée soulignent fortement que la réduction des événements cardiovasculaires liés à l'HTA dépend davantage de la réduction de la pression artérielle que du choix d'un agent particulier en traitement de première intention.⁶² La réduction de risque observée dans notre étude va dans le sens de résultats obtenus dans plusieurs méta-analyses regroupant les essais cliniques évaluant l'efficacité des agents AH en prévention primaire.⁹⁻¹¹ En effet, une première méta-analyse a rapporté qu'un traitement AH basé sur des diurétiques ou des β -bloquants produisait une réduction de l'incidence de MVC fatales

et non fatales de 38% (IC à 95% : 31-45%).⁹ Des résultats similaires ont été observés avec les IECA et les BCC. Comparativement au placebo, les IECA et les BCC diminuaient le risque de premier épisode de MVC fatales et non fatales de 28% (19-36), et de 38% (IC à 95% : 18-53), respectivement.¹⁰ Enfin, le traitement AH basé sur les ARB entraînait une réduction de risque de MVC fatales et non fatales de 21% (IC à 95% : 10-31), comparé aux traitements contrôles.¹⁰ Une autre méta-analyse ayant évalué l'efficacité des 5 classes d'agents AH a montré que, comparativement au placebo, le traitement AH diminuait le risque de MVC de 31% (RR=0.69; 0.64-0.74).⁷⁵ Ainsi, la réduction de risque observée dans notre étude peut sembler un peu moins prononcée (RR=22%) que celle retrouvée dans les essais cliniques. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le groupe de comparaison dans notre étude est le groupe non-adhérent, qui continue donc de bénéficier d'une protection vasculaire comparativement à un placebo. La méta-analyse citée précédemment a aussi montré que les réductions de risque de MVC étaient plus importantes avec des traitements AH produisant des réductions de pression artérielle plus élevées (RR=0.77; 0.63-0.95).¹⁰ Cette dernière association est comparable à notre résultat, sachant qu'une adhésion $\geq 80\%$ aux agents AH devrait produire une diminution de pression artérielle plus importante qu'une adhésion $<80\%$.⁸³

Le choix d'un seuil d'adhésion de 80% aux doses prescrites d'AH a été guidé par le fait que les essais cliniques évaluant les traitements antihypertenseurs⁸³ ont montré qu'en deçà de ce seuil, le contrôle de la pression artérielle n'est plus satisfaisant, ce qui sous-entend que l'efficacité en termes de prévention cardiovasculaire ne l'est plus. Sachant que le fait de dichotomiser l'exposition est souvent critiqué pour la réduction de précision qu'il engendre, nous avons également effectué une analyse considérant l'adhésion au traitement AH comme variable continue. Les résultats ont ainsi montré que, pour chaque augmentation de l'adhésion de 1%, le risque de MVC était réduit de 0.4%, en ajustant pour toutes les variables considérées dans le modèle final. Autrement dit pour une augmentation de l'adhésion de 80%, il y a une réduction de risque de MVC de 32%, réduction de risque

proche de celle l'on observe dans les essais cliniques évaluant l'efficacité des agents AH en prévention primaire de MVC.

Par ailleurs, notre étude a montré qu'une exposition minimale d'une année aux agents AH était nécessaire pour réduire le risque de premier épisode de MVC. En effet, l'association entre l'adhésion à $\geq 80\%$ des doses prescrites d'AH et l'incidence de MVC a été statistiquement significative parmi les patients ayant pris le traitement pendant au moins un an (RR=0.78; 0.70-0.87), mais pas parmi ceux qui l'ont pris moins d'un an (RR=0.86; 0.72-1.03). Ceci montre donc que le temps agit comme modificateur de l'effet de l'adhésion aux AH sur le risque de MVC. Ces résultats confirment aussi les résultats d'une méta-analyse de prévention primaire qui a montré que les AH commencent à être efficaces après quelques années d'utilisation.⁹

Enfin, notre étude a permis de mettre en relief certains facteurs de risque de MVC tels que le sexe masculin, un niveau socio-économique défavorisé, l'occurrence de maladie cardiovasculaire durant le suivi, ou encore la dyslipidémie. Les coefficients associés à ces variables tendent d'ailleurs vers ceux retrouvés dans la littérature. Les hommes sont ainsi 1.25 fois plus à risque de développer une MVC que les femmes,¹ ce qui se rapproche du RR que l'on a obtenu dans notre étude (RR=1.23; 1.14-1.33). Une étude britannique a rapporté que les individus ayant un faible niveau socio-économique, basé sur le profil occupationnel, avait une incidence plus élevée de MVC (RR=1.65; 1.21-2.23). Par ailleurs, les antécédents de maladie cardiovasculaire sont des facteurs de risque de MVC reconnus dans la littérature. En effet, les patients ayant une histoire de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque ou de maladie artérielle périphérique ont un risque de premier épisode de MVC plus élevé que ceux n'ayant pas une telle histoire (RR=1.73; 1.68-1.78 pour les hommes; RR=1.55; 1.17-2.07).³ Finalement, un taux de cholestérol élevé a été associé à une augmentation de risque de MVC de 2 pour les hommes et les femmes de moins de 55 ans.³

A présent, nous allons discuter des biais potentiellement rencontrés dans notre étude, des moyens utilisés pour les limiter ainsi que des améliorations possibles pouvant être apportées au devis de recherche.

FORCES ET LIMITES

Validité interne

Les études pharmacoépidémiologiques peuvent être affectées par divers biais potentiels. Le **biais de sélection** est l'un des principaux biais pouvant invalider les résultats obtenus. A partir des bases de données de la RAMQ, nous avons sélectionné tous les patients âgés de 45 à 85 ans ayant nouvellement initié un traitement pour hypertension artérielle. De cette façon, les biais reliés à *la participation volontaire ou non* des sujets ont été évités. Le *biais de référence*, qui se produit lorsque le critère d'évaluation principale est identifié de manière préférentielle dans un des niveaux d'exposition, est également absent. En effet, comme les événements cérébrovasculaires se caractérisent par une symptomatologie très marquée, ces derniers sont probablement détectés indépendamment du niveau d'adhésion aux agents AH. De notre part, nous avons identifié tous les cas de MVC sans tenir compte du niveau d'adhésion.

Par la nature de la source de données utilisée, des **biais d'information** ont pu être introduits dans notre étude. Ce type de biais est relié à la qualité de collecte de l'information concernant les variables à l'étude. Ainsi, si une erreur dans l'identification de l'exposition se produit indépendamment de l'événement, ou encore si l'erreur dans l'identification de l'événement se produit indépendamment de l'exposition, l'association entre l'exposition et l'événement s'en trouve diminuée, mais reste valide. On parle alors d'erreur de classification non différentielle. Par contre, lorsque l'erreur survient préférentiellement dans un groupe d'exposition plus qu'un autre, ou encore chez les cas plus que les témoins, la force de la relation peut être sous-estimée ou surestimée, sans que

l'on puisse déterminer le sens du biais. Ce type d'erreur de classification dite différentielle invalide l'association entre l'exposition et l'événement.

Une première erreur de classification a pu être produite lors de l'évaluation de l'exposition, à savoir le niveau d'adhésion aux agents AH. En effet, le fichier pharmaceutique de la RAMQ fournit l'information sur les médicaments prescrits sur ordonnance qui ont été achetés par les patients dans les pharmacies communautaires. Ceci ne permet toutefois pas de savoir si le patient a réellement consommé ses médicaments ni à quel degré il les a bien pris. Ce type d'erreur de classification de l'exposition demeure non différentielle car il n'est pas influencé par la présence ou non de l'événement. Par conséquent, ce biais ne ferait que sous-estimer l'effet bénéfique d'une bonne adhésion sur le risque de MVC, sans invalider les conclusions. Notons en outre que des données suggèrent une bonne corrélation entre les fichiers de prescriptions pharmaceutiques et l'exposition cumulative au médicament ainsi que les périodes de vacance thérapeutique.¹¹²

Sachant que la sensibilité et la spécificité de notre outil, c'est-à-dire la base de données de médicaments de la RAMQ, pour détecter le niveau d'adhésion réel au traitement n'ont jamais été évaluées, il serait intéressant de se questionner sur leurs valeurs. Dans notre cas, la sensibilité correspond à la capacité de la base de données pharmaceutique à détecter l'exposition (bonne adhésion) chez les sujets véritablement exposés (adhérents à $\geq 80\%$). Comme précisé plus haut, rien ne prouve que le patient qui a acheté un médicament le prend tel que prescrit, et ce même s'il renouvelle régulièrement son ordonnance. Cette hypothèse demeure toutefois assez peu probable dans la mesure où les patients paient une portion du coût des médicaments qu'ils achètent, ce qui devrait en toute logique les pousser à les prendre. Pour ce qui est de la spécificité, qui représente la capacité de la base de données à détecter la non exposition (mauvaise adhésion) chez les sujets véritablement non exposés (adhérents à $< 80\%$), il est raisonnable de penser qu'elle est très élevée et probablement supérieure à la sensibilité. En effet, puisque nous avons calculé l'adhésion en se basant sur les renouvellements et la quantité de médicaments

dispensée au patient, alors la probabilité pour qu'un patient que l'on a trouvé non adhérent prenne en réalité plus de 80% des doses prescrites paraît très réduite. L'utilisation d'échantillons gratuits fournis par un médecin ou encore une longue hospitalisation pendant laquelle le médicament a été pris au centre hospitalier sont des causes possibles qui pourraient diminuer cette spécificité.

Une deuxième erreur de classification a pu être faite cette fois-ci dans l'identification de l'événement considéré. Certains cas de MVC pourraient ainsi ne pas avoir été identifiés, sachant que la sensibilité des bases de données médicales de la RAMQ pour identifier les événements cérébrovasculaires est assez limitée.¹⁰⁶ En outre, des sujets sélectionnés comme témoins pourraient être en réalité des cas non identifiés. Rien ne laisse croire toutefois que cette mauvaise classification puisse dépendre du niveau d'adhésion du patient et donc, il s'agirait d'une mauvaise classification non différentielle qui n'invalide pas l'étude.

Dans notre étude, nous avons utilisé les codes diagnostiques CIM-9 431, 432 (hémorragie intracérébrale), 433, 434, 436 (MVC ischémiques) et 437 (autres maladies cérébrovasculaires) pour identifier les cas de MVC. Les codes 430 (hémorragie sous-arachnoïdienne), 435 (ischémie cérébrale transitoire) et 438 (séquelles des maladies cérébrovasculaires) n'ont pas été considérés afin de cibler l'effet pharmacologique des agents AH sur les MVC ischémiques proprement dit et les MVC de type hémorragie intracérébrale. La validité des codes diagnostiques CIM-9 des MVC au congé de l'hôpital figurant dans le fichier Med-Echo n'a jamais été évaluée. Une étude américaine a mesuré la sensibilité, la spécificité, et la valeur prédictive positive (VPP) des codes diagnostiques de MVC figurant dans les fichiers d'hospitalisations en les comparant aux dossiers médicaux des patients (gold standard).¹⁰⁷ Trois algorithmes ont été utilisés pour classifier les patients avec MVC : i) algorithme 1 : basé sur tous les diagnostics de sortie de l'hôpital; ii) algorithme 2 : basé sur les 2 premiers diagnostics de sortie; et iii) algorithme 3 : basé sur le diagnostic primaire (ou principal) de sortie. Comparativement au dossier médical,

l'algorithme 1 est celui qui a permis de mieux classer les patients avec une MVC ischémique (Kappa=0.82), fournissant une sensibilité de 86%, une spécificité de 95% et une VPP de 90%. L'algorithme 3 a permis quant à lui de mieux classer les patients avec une MVC hémorragique (Kappa=0.82). Ainsi, pour l'hémorragie intracérébrale, la sensibilité était de 85%, la spécificité de 96%, et la VPP de 89%. L'usage des 2 premiers diagnostics de sortie (algorithme 2) a fourni une sensibilité de 80%, une spécificité de 96% et une VPP 91% pour les MVC ischémique. Ces valeurs étaient respectivement de 85%, 94% et 83% pour l'hémorragie intracérébrale. Dans notre étude, nous avons utilisé les diagnostics primaire et secondaire pour identifier les cas de MVC. Parmi les 4447 MVC répertoriés, 3426 (77%) étaient des MVC ischémiques, 186 (4.1%) des MVC hémorragiques et 862 (19.3%) étaient classés comme autres maladies cérébrovasculaires. Les proportions de MVC ischémiques et de MVC hémorragiques observées tendent par ailleurs vers celles retrouvées dans les données épidémiologiques.¹¹³

Une autre étude a évalué la sensibilité et la spécificité de certains codes diagnostiques figurant dans le fichier médical des banques de données de la RAMQ en les comparant aux dossiers médicaux des patients.¹⁰⁶ Les auteurs ont mesuré la validité des codes diagnostiques pris individuellement et tels que présentés dans certains index de comorbidités (par exemple, l'indice de morbidités de Charlson). L'étude a conclu que la spécificité des codes diagnostiques était supérieure à 90% pour la majorité des conditions médicales. En particulier, la spécificité était de 95.5% pour les maladies vasculaires cérébrales. La sensibilité des codes diagnostiques était moins bonne pour la majorité des conditions médicales considérées, y compris les maladies vasculaires cérébrales.

Une troisième erreur de classification a pu avoir eu lieu au niveau d'un des critères d'exclusion, soit le fait de ne pas avoir d'antécédent de maladie cardiovasculaire. En effet, des erreurs de codes diagnostiques ou encore des codes manquants ont ainsi pu faire que nous ayons inclus des patients avec une histoire de maladie cardiovasculaire dans l'étude. Les antécédents de maladie cardiovasculaire augmentent le risque de MVC¹¹⁴ De tels

antécédents seraient aussi associés à une meilleure adhésion au traitement.⁹⁴ Ce type de biais est donc différentiel et pourrait nuire à la validité interne de notre étude car son impact sur la mesure d'association est non prédictible. Afin de diminuer la probabilité d'inclure des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, nous avons vérifié l'absence de codes diagnostiques et de procédures médicales reliées aux maladies cardiovasculaires dans les cinq ans avant l'entrée dans la cohorte. Pour les médicaments marqueurs, notre recherche s'est limitée à deux ans avant la date d'entrée dans la cohorte, le régime d'assurance médicaments n'étant entré en vigueur qu'en 1997. Il est donc raisonnable de penser que, combinées ensemble, ces deux périodes de recherche nous permettent de sélectionner, avec une assez grande certitude, une cohorte de patients en prévention primaire de maladies cardiovasculaires.

Le *biais de mémoire* et le *biais de désirabilité sociale*, à l'origine également d'erreur de classification différentielle, sont fréquemment retrouvés dans les études cas-témoins rétrospectives où l'on fait appel aux patients pour collecter les données sur l'exposition. Ces biais ont été évités dans notre étude grâce à l'utilisation de banques de données administratives. Le *biais de détection* n'est pas présent non plus puisque l'adhésion a été calculée, systématiquement, de la même façon chez les cas et chez les témoins.

Du fait de l'absence de randomisation, laquelle assure une comparabilité des groupes d'exposition, des **biais de confusion** peuvent être présents dans notre étude. On parle de confusion lorsque il y a distorsion de l'association entre une exposition et un événement par l'effet d'une ou plusieurs autres variables qui sont aussi des facteurs de risque de l'événement étudié. La confusion se produit lorsque ces facteurs de risque sont distribués de façon non balancée parmi les groupes d'exposition. Les facteurs confondants peuvent être à l'origine d'une portion ou de la totalité de l'association observée entre l'exposition et l'événement, ou parfois même masquer cette association.

Le *biais d'indication* constitue le biais de confusion le plus classique dans les études pharmacoépidémiologiques. Il survient lorsque l'indication ou l'une des indications du médicament d'intérêt cause la maladie étudiée. C'est un biais pour lequel il peut s'avérer difficile de contrôler car les raisons qui font qu'un médicament est prescrit peuvent être multifactorielles et complexes. Dans notre étude, en comparant l'effet de l'adhésion aux agents AH chez des patients qui sont tous en prévention primaire, les groupes comparés ont en commun le fait qu'on leur ait tous prescrit un agent AH en nouvelle intention de traitement. Ceci peut donc laisser penser que le biais d'indication est réduit. Toutefois des patients avec des comorbidités particulières ou un état de santé plus sévère peuvent s'être vus prescrire une classe d'AH plus qu'une autre pour prévenir le risque d'événements cardiovasculaires. Ces patients peuvent aussi être plus adhérents à leur traitement, selon justement leurs caractéristiques propres. Une étude effectuée à partir des bases de données de la RAMQ a d'ailleurs montré que les patients présentant certains facteurs de risque tels que le diabète ou la dyslipidémie sont plus susceptibles d'être persistants au traitement AH.¹⁸ Ceci peut laisser penser que les patients qui sont adhérents à leur traitement seraient à la base à plus haut risque de MVC. Nous avons donc ajusté les modèles d'analyses pour le diabète et la dyslipidémie. Nous avons également contrôlé pour d'autres variables qui reflètent le statut de comorbidités des patients, tels que le score de maladie chronique et l'occurrence d'une maladie cardiovasculaire durant le suivi, dont l'impact serait équivalent à celui d'antécédents de maladie cardiovasculaire.

Toutefois, les bases de données de la RAMQ ne permettent pas d'ajuster pour le niveau de sévérité des facteurs de risque, car elles ne fournissent aucune donnée sur les valeurs cliniques. Les valeurs de pression artérielle, avant et après l'instauration du traitement, sont ainsi inconnues. Or les patients qui n'atteignent pas les valeurs de pressions artérielles visées, et donc dont l'hypertension est plus sévère, sont plus à risque de MVC. Ces patients peuvent être également moins adhérents au traitement.⁹⁴ Dans notre étude, nous avons tenté de contourner cette limite en estimant la sévérité de l'hypertension

artérielle par le nombre d'agents AH dispensés dans l'année précédant la date index. Ainsi, nous avons identifié les patients sous monothérapie, bithérapie et trithérapie. Les résultats ont révélé que, comparativement aux patients sous monothérapie, ceux sous bithérapie (31%) étaient significativement plus à risque de MVC lors de la première année d'exposition, tandis qu'après une année, il n'y avait plus de différence. Ces données laissent suggérer que les patients qui se sont vus prescrire plus qu'un agent AH lors de la première année d'utilisation n'atteignaient pas encore les valeurs de pression artérielles cibles, parce que leur hypertension était sévère. Après une année d'exposition, le risque de MVC devenait assez comparable entre les patients recevant un seul agent AH et ceux prenant plus d'un agent, ce qui n'est pas très surprenant. En effet, l'objectif du traitement AH est de contrôler l'hypertension artérielle à long terme, quelque soit le nombre d'agents antihypertenseurs utilisés.

Les valeurs cliniques de glycémie et de cholestérol ne sont pas non plus fournies par la RAMQ. Afin de d'ajuster pour le diabète et la dyslipidémie, ces variables ont été identifiées dans la base de données grâce aux codes diagnostiques et à l'utilisation de médicaments marqueurs, et ont été dichotomisées pour l'analyse, classant les patients comme ayant ou non le facteur de risque. Mais, de cette façon, il est impossible de distinguer, parmi les patients diabétiques ou dyslipidémiques, ceux qui contrôlent leur glycémie ou leur cholestérolémie de ceux qui n'atteignent pas les cibles thérapeutiques. Pour cette raison, nous avons évalué pour les patients diabétiques et les dyslipidémiques, leur niveau d'adhésion au traitement hypoglycémiant et hypolipémiant, respectivement, dans l'année qui a précédé la date index et son impact sur les MVC. Les résultats ont ainsi révélé que les patients diabétiques non-adhérents (<80%) avaient un haut risque de MVC (RR=1.22; 1.17-1.73) comparativement aux patients sans diabète, bien que non significatif; ce risque est resté le même pour les patients adhérents (RR=1.22 : 1.03-1.44) et est même devenu significatif. Ces résultats vont dans le sens de données de la littérature qui rapportent qu'aucun bénéfice dans la prévention de MVC n'a été démontré par un contrôle étroit de la glycémie.³ En revanche, la réduction du risque de MVC a été prouvée chez les

patients hypertendus ayant un diabète et dont la pression artérielle a été contrôlée.⁵⁷ Pour ce qui est des patients dyslipidémiques, une non-adhésion au traitement hypolipémiant (< 80%) a augmenté de façon non significative le risque de MVC (RR=1.10; 0.93-1.29), comparativement aux patients sans dyslipidémie. En revanche, les patients adhérents à $\geq 80\%$ des doses prescrites d'hypolipémiants ont eu une réduction significative de l'incidence de MVC de 20% (RR=0.70; 0.77-0.91). Ces résultats sont similaires à ceux d'une récente méta-analyse évaluant l'efficacité des statines en prévention primaire qui a montré que ces médicaments réduisaient le risque d'événements cérébrovasculaires de 14,4% (IC à 95% : 2.8%-24.6%) en prévention primaire.¹¹⁴

Certaines habitudes de vie comme le tabagisme, le manque d'exercice, une diète insuffisante ou encore l'obésité sont d'autres facteurs de risque reconnus de MVC.³ Des données suggèrent que les patients qui sont adhérents à leur thérapie auraient une meilleure hygiène de vie.¹¹⁵ Ainsi, il est fort possible qu'on retrouve une proportion plus faible de patients fumeurs, de patients sédentaires et de patients obèses parmi la catégorie des patients adhérents à plus de 80 %. Ces facteurs risquent donc d'entraîner un biais de confusion, pour lequel il serait important de contrôler. Malheureusement, les bases de données de la RAMQ ne renferment pas d'informations sur ces facteurs. Afin d'évaluer l'impact des variables confondantes potentielles non mesurées, nous avons eu recours à une analyse de sensibilité basée sur la méthode de Greenland et Steenland.^{100,111} Cette approche stipule que le facteur de risque est moins présent chez les adhérents que les non adhérents. Ainsi, nous avons recherché la force de l'association entre le facteur confondant non mesuré (tabagisme, obésité) et l'événement, ainsi que la différence de prévalences de ce facteur entre les deux groupes d'exposition qui entraîneraient une invalidation des résultats. Différents scénarios possibles sont décrits dans le tableau V. Seuls les scénarios extrêmes (scénarios 4 et 5), avec une différence d'au moins 10 points de pourcentage dans la prévalence du facteur de risque entre les adhérents et les non-adhérents, et une augmentation du risque de MVC par le facteur confondant de 3 à 4 pour les patients à haut risque et de 2.0 pour les patients à risque moindre, ont invalidé les résultats, sans inverser la

mesure d'association. Si l'on considère le tabac par exemple, le taux de tabagisme en 2005 au Canada était de 19% chez les sujets de plus de 15 ans.¹¹⁶ Le risque de MVC associé au tabac est de 1.8.³ Ces chiffres se situent dans les intervalles présentés au scénario 3. L'association entre l'adhésion aux agents antihypertenseurs et le risque de MVC n'en a vraisemblablement pas été invalidée (RR=0.82; 0.73-0.92). Aucune étude n'a toutefois mesuré la prévalence de tabagisme parmi les patients adhérents aux agents AH et ceux qui ne le sont pas.

L'impact de l'absence de données concernant des habitudes de vie nocives sur l'évaluation du risque de MVC relié à l'adhésion aux agents AH est minimisé par les résultats obtenus lors de la première année de suivi. En effet, l'adhésion au traitement AH n'a pas eu d'impact sur l'incidence de MVC dans la première année. Or l'instauration d'un traitement AH est généralement accompagnée de conseils pour améliorer l'hygiène de vie. S'il existait réellement une différence dans les habitudes de vie des patients adhérents et non adhérents, nous aurions pu constater que l'adhésion aux agents AH réduisait le risque de MVC dès la première année. Nous pouvons donc affirmer qu'il est très peu probable qu'un facteur confondant augmentant le risque de MVC de 3 à 4 pour les patients à haut risque et de 2 pour les patients à moindre risque soit distribué de manière si différente entre les adhérents et les non-adhérents, ce qui réduit l'impact de la confusion apportée par les habitudes de vie non mesurées potentielles.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu contrôler pour l'ethnicité. Les patients de race noire et les patients hispaniques ont 2,4 fois et 2 fois, respectivement, plus de risque de MVC que les patients de race blanche.²⁵ Or les sujets de race noire seraient moins adhérents au traitement AH.^{87,97} Aucune étude n'a mesuré la prévalence de patients de race noire parmi les adhérents et les non-adhérents au traitement AH. En se basant sur les résultats de l'analyse de sensibilité de Greenland, seule une très grande différence dans les prévalences de patients de race noire entre adhérents et non adhérents aux agents AH pourrait invalider les résultats, compte tenu de la force de l'association entre la race et le risque de MVC.

Enfin, nos analyses n'ont pu tenir compte non plus de l'histoire familiale de maladies cardiovasculaires. Nous savons qu'une telle histoire augmente le risque de MVC.³ Toutefois, aucune étude n'a évalué l'impact de l'histoire familiale de maladies cardiovasculaires sur l'observance au traitement. Nous n'avons donc aucune idée de la distribution possible de cette variable entre les niveaux d'adhésion. Il est néanmoins raisonnable de croire que des patients ayant une histoire parentale de maladie cardiovasculaire soient plus sensibilisés à l'importance de prendre leurs médicaments. Une fois encore, l'analyse de sensibilité pour les variables confondantes non mesurées permet de penser que la différence dans les prévalences doit être très grande pour invalider nos conclusions, connaissant la force d'association entre le risque de MVC et l'histoire familiale de maladie cardiovasculaire.

Malgré les limites que peuvent engendrer les bases de données administratives en matière de validité interne, celles-ci possèdent de nombreux avantages pour la recherche en pharmacoépidémiologie. Elles permettent notamment d'avoir de grandes tailles d'échantillon pour un faible coût. De plus, elles constituent une source importante d'informations puisqu'il est possible de connaître l'historique médical et médicamenteux des patients sur de longues durées sans recourir à leurs souvenirs, parfois biaisés. Une méta-analyse a d'ailleurs démontré que les bases de données administratives sont particulièrement adaptées à l'étude de l'utilisation de médicaments destinés à une utilisation chronique.¹⁵

Suggestion d'amélioration de la validité interne de l'étude

Nous savons que le manque de données cliniques dans les banques de données administratives limite la validité de l'association trouvée entre l'exposition et l'événement étudiés. Les analyses de sensibilité nous ont permis de tester l'impact de facteurs de risque non mesurés. Une autre technique pourrait être utilisée pour pallier au manque de données cliniques. Il s'agit de l'échantillonnage en deux phases ou «Two-Stage Sampling».¹¹⁷ Avec cette méthode, il y a deux niveaux de collecte d'informations. D'abord, les données sur l'exposition, l'événement et les covariables étudiés sont obtenues pour tous les patients inclus dans l'étude grâce aux bases de données administratives, comme nous l'avons effectué dans notre étude. Dans un deuxième temps, la collecte de données s'oriente vers la recherche de certaines variables confondantes dans un échantillon de la cohorte de base. L'échantillon peut être sélectionné de manière aléatoire ou avec la méthode du devis équilibré, laquelle est plus avantageuse lorsque l'exposition et/ou l'événement sont rares. Pour pouvoir avoir un nombre équivalent de patients dans chacune des cellules du tableau deux par deux, les patients sont choisis en fonction de leurs caractéristiques sur l'exposition et l'événement. Les informations sur les covariables peuvent être obtenues par divers moyens. Il est possible de recourir aux dossiers médicaux des patients, d'utiliser un questionnaire écrit ou par téléphone, ou encore de relier les bases de données administratives à des enquêtes de santé populationnelle comme les Enquêtes de Santé cardiovasculaire du Canada. Des données sur le tabagisme, le niveau d'activité physique, l'indice de masse corporelle ou encore l'histoire familiale de maladie cardiovasculaire pourraient ainsi être obtenues. Ces informations permettraient d'obtenir une estimation de l'association entre l'exposition et l'événement ajustée pour ces covariables mesurées dans l'échantillon.

L'utilisation d'un échantillonnage en deux phases présente malheureusement des obstacles sur le plan éthique et logistique. Ainsi, il faut obtenir l'autorisation de la Commission d'Accès à l'Information pour obtenir les dossiers médicaux des patients ou

faire des entrevues avec eux. Par ailleurs, si l'on recourt aux dossiers médicaux, il n'est pas toujours certain que toutes les informations recherchées y soient rapportées. Les questionnaires auto-administrés ou les entrevues présentent quant à eux des limites car ils introduisent des biais de mémoire et de désirabilité sociale. Enfin, l'appariement des bases de données à des enquêtes populationnelles peut aussi poser problème. En effet, une étude ayant comparé les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients qui acceptent et ceux qui n'acceptent pas le couplage des banques de données, a révélé des différences entre ces patients, ce qui pourrait introduire des biais de sélection et de confusion.¹¹⁸

Validité externe

Du fait que nous ayons eu recours aux banques de données administratives de la RAMQ comme source de données pour notre étude, nous avons une idée plus réelle de l'utilisation des agents antihypertenseurs dans la pratique courante. Il faut néanmoins rappeler que la population à l'étude ne reflète pas forcément la population générale du Québec. Des différences entre la population à l'étude et la population générale du Québec résident d'abord au niveau de la proportion de femmes. Par ailleurs, selon les données du gouvernement du Québec, seuls 43% de la population québécoise sont couverts par le régime d'assurance médicaments.¹⁰⁴ Nous ne disposons donc de données que d'une portion de la population du Québec, ce qui pourrait affecter la validité externe de notre étude. Il est possible en effet que les personnes couvertes par une assurance privée soient différentes des patients inclus dans notre étude. Il se pourrait ainsi que les prévalences de facteurs de risque tels que le diabète, la dyslipidémie ou les mauvaises habitudes de vie soient plus faibles dans l'ensemble de la population québécoise âgée entre 45 et 85 ans. Toutefois, rappelons que la majorité des patients de 65 ans et plus sont couvertes par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ. Ces patients sont d'ailleurs ceux qui sont le plus à risque de développer une MVC. Enfin, parmi les individus couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ, 45% sont de sexe masculin,¹¹⁹⁻¹²² ce qui est comparable à la

proportion d'hommes dans cette tranche de la population québécoise (49%). Dans notre étude, 38% des utilisateurs d'agents AH sont des hommes. Cette représentativité de la gence masculine est probablement le reflet de ce qui se passe dans la population générale au niveau de l'utilisation des agents AH.

Bien que le manque de données relatives aux patients couverts par une assurance privée limite la généralisation des résultats à l'ensemble de la population du Québec, nous ne pensons pas que cela invalide l'association observée entre l'adhésion aux agents antihypertenseurs et la survenue de MVC. Il faut cependant rester prudent dans l'extrapolation des résultats à la population générale.

Conclusion

Notre étude a mis en évidence une association positive entre une bonne adhésion aux agents antihypertenseurs et le risque de maladie vasculaire cérébrale, en prévention primaire. Elle a aussi permis d'estimer l'efficacité réelle de ces médicaments en matière de prévention cérébrovasculaire, en dehors du contexte hautement contrôlé des essais cliniques randomisés. Notre étude possède des qualités indéniables concernant la précision statistique et la mesure de l'exposition. Et malgré qu'elle soit sujette à certains biais potentiels reliés à l'utilisation de banques de données administratives, nous pensons que les conclusions obtenues sont crédibles, au regard de la concordance de nos résultats avec ceux d'autres études.

Notre projet de recherche visait l'évaluation de l'impact clinique de la non adhésion aux thérapies antihypertensives. Toutefois, nous savons que la non adhésion pharmacologique a des conséquences majeures sur les coûts des services de soin de santé, d'une part celles inhérentes à la pathologie que l'on souhaite traiter, et d'autre part celles liées au coût du traitement par lui-même qui in fine n'est pas pris dans des conditions satisfaisantes. Dans un contexte de ressources limitées, il serait important de quantifier un tel impact en effectuant une étude pharmacoéconomique proprement dite dont notre projet de recherche servirait de base. L'impact sur la qualité de vie pourrait également être évalué.

La mauvaise observance des traitements de longue durée chez l'adulte est un problème multifactoriel qui ne fait que croître dans le monde entier. En général, la proportion de malades chroniques respectant leur traitement n'est que de 50 % et tout porte à croire qu'elle est bien plus faible dans les pays en développement. L'adhésion est d'autant plus faible que la pathologie est asymptomatique, tel le cas de l'hypertension artérielle. A la lumière des résultats obtenus dans notre étude, il est essentiel que les patients, les cliniciens et les décideurs prennent conscience de l'importance de l'adhésion thérapeutique pour en maximiser les bénéfices dans la population générale. Il est de plus nécessaire de poursuivre le développement de stratégies visant à améliorer l'adhésion aux traitements. Des programmes d'éducation ayant comme objectif d'augmenter les connaissances des patients

sur leur maladie, les médicaments qu'on leur prescrit et quant à la façon de prendre ces derniers doivent ainsi être renforcés. Ce type d'intervention peut prendre la forme de programmes de sensibilisation, de matériel promotionnel, de rencontres avec des professionnels de la santé (médecins et pharmaciens), voire une ligne info-médicament. Une bonne relation patient-professionnel de la santé fondée sur l'échange et l'interaction est cruciale si l'on veut améliorer l'adhésion thérapeutique. Enfin, la recherche visant à promouvoir l'usage optimal des médicaments doit devenir une priorité pour la gestion du système de santé.

Bibliographie

- (1) Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85-151.
- (2) Fondation des maladies du coeur au Canada. Statistiques - Accidents vasculaires cérébraux au Canada. Fondation des maladie du coeur au Canada . 2002.
- (3) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583-1633.
- (4) Fondation des maladies du coeur du Canada. Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada, 2003. 1-896242-32-4. 2003. Ottawa, Canada, 2003.
- (5) Fondation des maladies du coeur du Canada. Les maladies cardio-vasculaires et les accidents vasculaires cérébraux au Canada. 1997.
- (6) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
- (7) Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens*. 1997;10:1097-1102.
- (8) Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GJ, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens*. 2001;14:1099-1105.
- (9) Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50:272-298.
- (10) Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.

- (11) Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res.* 2005;28:385-407.
- (12) Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43:10-17.
- (13) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
- (14) Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:357-362.
- (15) Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:565-574.
- (16) Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:515-524.
- (17) Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ.* 1999;160:31-37.
- (18) Perreault S, Lamarre D, Blais L et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1401-1408.
- (19) Padwal RS, Hemmelgarn BR, McAlister FA et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 1- blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol.* 2007;23:529-538.
- (20) Mancia G, De BG, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
- (21) Giles TD, Berk BC, Black HR et al. Expanding the definition and classification of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7:505-512.

- (22) Kannel W, Dawber T, Cohen ME, McNamara PM. Vascular disease of the brain - Epidemiologic aspects: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1965;55:1355-1366.
- (23) Guide thérapeutique de la Société québécoise d'hypertension artérielle. Hypertension artérielle. 2ème édition. 2002.
- (24) Li C, Engstrom G, Hedblad B, Janzon L. Sex-specific cardiovascular morbidity and mortality in a cohort treated for hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:1523-1529.
- (25) Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:259-268.
- (26) Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999;30:736-743.
- (27) Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1993;24:1366-1371.
- (28) Liao D, Myers R, Hunt S et al. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. *Stroke*. 1997;28:1908-1912.
- (29) Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. *Stroke*. 1992;23:221-223.
- (30) D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, KANNEL WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25:40-43.
- (31) Kannel W. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk*. 1994;1:333-339.
- (32) Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-386.
- (33) Wilterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol*. 1992;49:857-863.
- (34) Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol*. 2006;5:323-331.

- (35) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991;325:445-453.
- (36) Wolf PA, Abbott RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-988.
- (37) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265:3255-3264.
- (38) Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350:757-764.
- (39) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000;355:865-872.
- (40) Fondation des maladies du coeur du Canada. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. 1-896242-29-4. 1999. Ottawa, Canada, 1999.
- (41) Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ.* 1994;309:11-15.
- (42) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298:789-794.
- (43) Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation.* 2005;111:2684-2698.
- (44) Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:579-588.
- (45) Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 1998;29:380-387.
- (46) Fletcher GF, Balady G, Blair SN et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for

- health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996;94:857-862.
- (47) Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5:181-188.
- (48) Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 1982;247:633-638.
- (49) Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1:1349-1354.
- (50) Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281-1285.
- (51) Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *BMJ*. 1985;291:97-104.
- (52) Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405-412.
- (53) Perry HM, Jr., Davis BR, Price TR et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 2000;284:465-471.
- (54) Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-886.
- (55) Turnbull F, Neal B, Algert C et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-1419.
- (56) Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity

and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-616.

- (57) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.
- (58) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713.
- (59) Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-365.
- (60) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-1756.
- (61) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
- (62) Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol*. 2007;23:539-550.
- (63) Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-592.
- (64) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.

- (65) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- (66) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031.
- (67) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-878.
- (68) Brenner BM, Cooper ME, de ZD et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-869.
- (69) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
- (70) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
- (71) Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-1226.
- (72) Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2000;356:1949-1954.
- (73) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955-1964.
- (74) Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:645-652.

- (75) Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-2544.
- (76) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-1076.
- (77) Concepts and issues in adherence, dans Adhérence to treatment in medical conditions. In: M.K.Myers LB, ed. Harwood Academic Publishers; 1998:1-21.
- (78) Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1280-1288.
- (79) Wogen J, Kreilick CA, Livornese RC, Yokoyama K, Frech F. Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting. *J Manag Care Pharm*. 2003;9:424-429.
- (80) Grant RW, Singer DE, Meigs JB. Medication adherence before an increase in antihypertensive therapy: a cohort study using pharmacy claims data. *Clin Ther*. 2005;27:773-781.
- (81) Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *J Am Board Fam Med*. 2007;20:72-80.
- (82) Christensen DB, Williams B, Goldberg HI, Martin DP, Engelberg R, LoGerfo JP. Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records. *Med Care*. 1997;35:1164-1170.
- (83) Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*. 1975;1:1205-1207.
- (84) Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133:21-30.
- (85) Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens*. 2006;24:1193-1200.

- (86) MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, Payne GH. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1986;29:99-118.
- (87) Siegel D, Lopez J, Meier J. Antihypertensive medication adherence in the Department of Veterans Affairs. *Am J Med.* 2007;120:26-32.
- (88) Hoer A, Gothe H, Khan ZM, Schiffhorst G, Vincze G, Haussler B. Persistence and adherence with antihypertensive drug therapy in a German sickness fund population. *J Hum Hypertens.* 2007.
- (89) Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ.* 1999;160:41-46.
- (90) Bourgault C, Senecal M, Brisson M, Marentette MA, Gregoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens.* 2005;19:607-613.
- (91) Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *Am J Public Health.* 1996;86:1805-1808.
- (92) Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de BA. The association between compliance with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J Hypertens.* 2004;22:1831-1837.
- (93) Wamala S, Merlo J, Bostrom G, Hogstedt C, Agren G. Socioeconomic disadvantage and primary non-adherence with medication in Sweden. *Int J Qual Health Care.* 2007;19:134-140.
- (94) Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens.* 2005;23:2093-2100.
- (95) Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs.* 2002;62:443-462.
- (96) Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther.* 2002;24:302-316.

- (97) Morris AB, Li J, Kroenke K, Bruner-England TE, Young JM, Murray MD. Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension. *Pharmacotherapy*. 2006;26:483-492.
- (98) Nelson MR, Reid CM, Ryan P, Willson K, Yelland L. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*. 2006;185:487-489.
- (99) Collet JP, Boivin JF. Chapter 43: Bias and Counfounding in Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology*. Edited by Brian L.Strom. Third Edition. 2000.
- (100) Greenland S. Sensitivity analysis, Monte Carlo risk analysis, and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Anal*. 2001;21:579-583.
- (101) Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:241-249.
- (102) World Health Organization International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9th revision. 1977. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1977, (Publication no. PHS 80-1260).
- (103) Statistics Canada Health Division. Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. 2nd edition. 1986. Ottawa, Ontario, Canada: Supply and services, 1986.
- (104) Régie de,l'Assurance Maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2005-2006. 2006. Gouvernement of Quebec, 2006.
- (105) Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:999-1009.
- (106) Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:131-141.
- (107) Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr. Validating administrative data in stroke research. *Stroke*. 2002;33:2465-2470.
- (108) Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med*. 1994;23:587-590.

- (109) Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:5.
- (110) Von KM, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:197-203.
- (111) Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1107-1116.
- (112) Choo PW, Rand CS, Inui TS et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care*. 1999;37:846-857.
- (113) Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*. 2003;362:1211-1224.
- (114) Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-2313.
- (115) Kim YS, Sunwoo S, Lee HR. Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11:593-600.
- (116) Smoking Statistics. Heart and stroke Foundation . 2007.
- (117) White JE. A two stage design for the study of the relationship between a rare exposure and a rare disease. *Am J Epidemiol*. 1982;115:119-128.
- (118) Pilette D., Moride Y., and Weinstock D. The impact of informed consent for administrative database linkage on the validity of pharmacoepidemiological study. in second Canadian therapeutics Congress. Vancouver, BC, Canada. The Canadian Journal of Clinical Pharmacology . 2005.
- (119) RAMQ. Tableau 5.03: Nombre d'adhérents1 2 selon le sexe, le groupe d'âge et la région sociosanitaire de la personne assurée, régime d'assurance médicaments, Québec, 1999. RAMQ . 1999.
- (120) RAMQ. Tableau 5.01: Nombre de prestataires d'assistance-emploi1 2 selon le sexe, le groupe d'âge et la région sociosanitaire de la personne assurée, régime d'assurance médicaments, Québec, 1999. RAMQ . 1999.

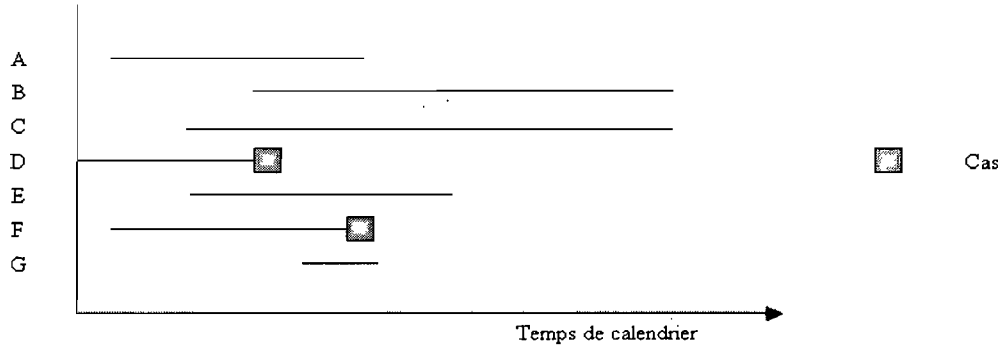
- (121) RAMQ. Tableau AM.03: Nombre d'adhérents selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio sanitaire de la personne assurée. Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2004. RAMQ . 2004.
- (122) RAMQ. Tableau AM.01: Nombre de prestataires de l'assurance emploi selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio sanitaire de la personne assurée. Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2004. RAMQ . 2004.
- (123) Institut de la statistique du Québec. Population par année d'âge et par sexe, Québec, 1^{er} juillet 2001. Institut de la statistique du Québec . 2001.

Annexes

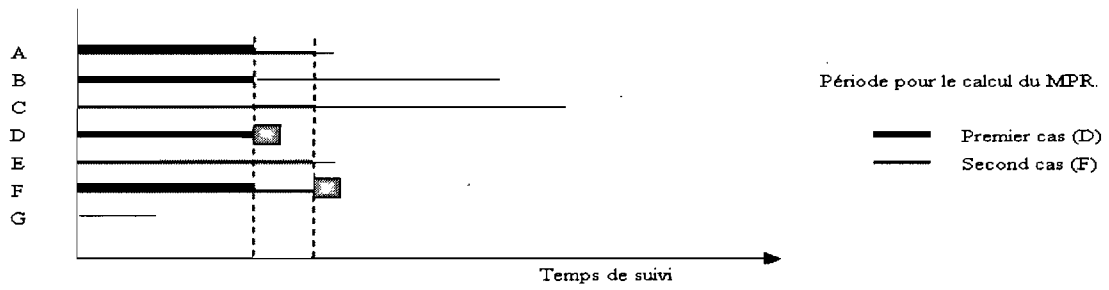
Figures

Figure 1: Devis d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte

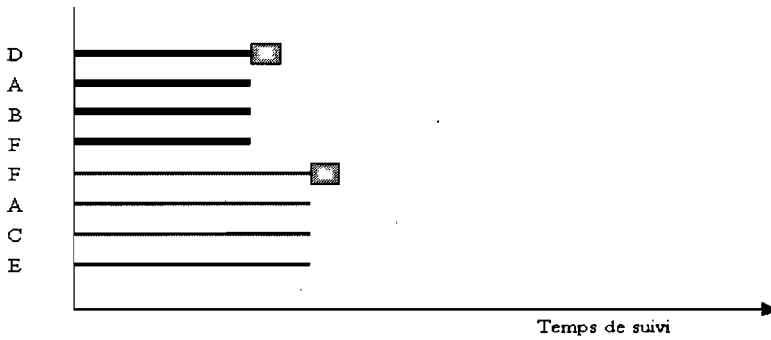
1. Cohorte de base



2. Sélection des témoins



3. Appariement pour le temps de suivi



Tableaux

Tableau I : Incidence annuelle d'hospitalisations pour toutes les maladies cardiovasculaires et pour les maladies vasculaires cérébrales chez les Québécois âgés entre 45 et 85 ans^{4,123}

	Hommes (N = 1 303 152)		Femmes (N = 1 456 509)		Total (N = 2 759 661)	
	N	%	N	%	N	%
Maladie cardiovasculaire	54 776	4.20%	40 207	2.76%	94 983	3.4%
Maladie vasculaire cérébrale	7 121	0.54%	6 566	0.45 %	13 687	0.5%

Tableau II : Taille d'échantillon requise pour l'évaluation du critère principal

α	β	RR minimal à détecter	Incidence de la maladie dans le groupe non adhérent	Nombre de cas
0.05	0.80	0.50	0.01	2760
0.05	0.80	0.50	0.02	1384
0.05	0.80	0.50	0.03	926
0.05	0.80	0.50	0.04	697
0.05	0.80	0.50	0.05	559
0.05	0.80	0.60	0.01	4547
0.05	0.80	0.60	0.02	2284
0.05	0.80	0.60	0.03	1530
0.05	0.80	0.60	0.04	1153
0.05	0.80	0.60	0.05	927
0.05	0.80	0.65	0.01	6088
0.05	0.80	0.65	0.02	3060
0.05	0.80	0.65	0.03	2051
0.05	0.80	0.65	0.04	1547
0.05	0.80	0.65	0.05	1245
0.05	0.80	0.70	0.01	8483
0.05	0.80	0.70	0.02	4268
0.05	0.80	0.70	0.03	2863
0.05	0.80	0.70	0.04	2161
0.05	0.80	0.70	0.05	1740
0.05	0.80	0.80	0.01	19951
0.05	0.80	0.80	0.02	10051
0.05	0.80	0.80	0.03	6752
0.05	0.80	0.80	0.04	5103
0.05	0.80	0.80	0.05	4114

Tableau III : Variation de l'association entre l'adhésion aux agents antihypertenseurs et les maladies vasculaires cérébrales, après ajustement pour les variables de confusion potentielles non mesurées (Analyse de sensibilité de Greenland)

	Prévalence du facteur de risque *		OR (IC) §		Estimation du RR de MVC
	(risque élevé; risque moyen) ¶		Risque élevé	Risque moyen	
	Groupe d'Adhésion ≥ 80%	Groupe d'Adhésion < 80%			
Scenario 1	15% (8%; 7%)	19% (12%; 7%)	1.8 (1.2-2.3)	1.3 (1.1-1.8)	0.80 (0.72-0.90)
Scenario 2	15% (8%; 7%)	19% (12%; 7%)	2.5 (1.6-3.5)	2.0 (1.2-3.0)	0.82 (0.73-0.92)
Scenario 3	15% (8%; 7%)	25% (12%; 13%)	1.8 (1.2-2.3)	1.3 (1.1-1.8)	0.82 (0.73-0.92)
Scenario 4	15% (8%; 7%)	25% (18%; 7%)	3.0 (1.2-4.0)	2.0 (1.1-3.0)	0.91 (0.78-1.08)
Scenario 5	15% (8%; 7%)	25% (18%; 7%)	4.0 (1.2-5.0)	2.0 (1.1-3.0)	0.96 (0.81-1.16)

*: Prévalence des patients à haut risque et à risque moyen du facteur de risque parmi les adhérents et les non-adhérents.

¶: Risque élevé; risque moyen définis comme fumeurs (fumeurs réguliers ou occasionnels) ou obèse (sévère ou modéré) ou race (Noirs ou Hispaniques).

§: Relation entre la variable confondante non mesurée et de MVC.

Tableau IV : Liste des codes diagnostiques CIM-9 des maladies vasculaires cérébrales

430	Hémorragie sous-arachnoïdienne
431	Hémorragie cérébrale
432	Hémorragies intracrâniennes autres et sans précision
433	Occlusion et sténose des artères précérébrales
434	Occlusion des artères cérébrales
435	Ischémie cérébrale transitoire
436	Maladies vasculaires cérébrales aiguës mais mal définies
437	Maladies vasculaires cérébrales, autres et mal définies
438	Séquelles des maladies vasculaires cérébrales
